

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 344**

51 Int. Cl.:

C07C 39/42	(2006.01) A61K 31/09	(2006.01)
C07C 39/17	(2006.01) A61K 31/222	(2006.01)
C07C 255/54	(2006.01) A61P 31/08	(2006.01)
C07C 43/225	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07C 43/21	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07C 43/23	(2006.01)	
C07C 69/157	(2006.01)	
C07C 255/55	(2006.01)	
A61K 31/055	(2006.01)	
A61K 31/277	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010** **E 10708535 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013** **EP 2406206**

54 Título: **Derivados de tetrahidronaftalen-2-ol**

30 Prioridad:

13.03.2009 EP 09155076

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2013

73 Titular/es:

MSD OSS B.V. (100.0%)
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

72 Inventor/es:

STOCK, HERMAN, THIJS;
TEERHUIS, NEELTJE, MIRANDA y
VEENEMAN, GERRIT, HERMAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 404 344 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidronaftalen-2-ol

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tetrahidronaftalen-2-ol, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso en terapia, en particular a su uso para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata.

El receptor de estrógenos (ER) es un factor de transcripción activado por ligando que pertenece a la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Los estrógenos juegan un importante papel en la regulación de varios procesos fisiológicos, tanto en hembras como en machos. En los seres humanos se conocen dos subtipos diferentes de ER: ER α y ER β , cada uno con una distribución tisular distinta y con diferentes papeles biológicos. El ER α tiene gran presencia en endometrio, células de cáncer de mama, células del estroma ovárico y en el hipotálamo. La expresión de la proteína ER β se ha documentado en riñón, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstata, vejiga, ovario, testículos y células endoteliales. Los ligandos selectivos de subtipo pueden tener, por lo tanto, unas atractivas aplicaciones terapéuticas en estos tejidos y órganos (para una revisión, véase: J. W. Ullrich y C. P. Miller, Expert Opin. Ther. Patents, 16 (2006) 559 - 572).

La hiperplasia prostática benigna (HBP), un aumento de tamaño no canceroso de la glándula prostática, es una alteración muy común en hombres ancianos. La dolencia se caracteriza por un progresivo aumento de tamaño del tejido prostático, que da como resultado la obstrucción de la uretra proximal provocando alteraciones en el flujo urinario. La HBP está asociada con síntomas obstructivos e irritantes al vaciar, con una obstrucción en la salida de la vejiga como el síntoma más destacado. Los síntomas obstructivos incluyen distensión, disuria inicial, una disminución en la fuerza y el calibre del chorro de orina, un chorro intermitente, una sensación de vaciado incompleto y goteo terminal. Algunos síntomas irritativos incluyen la frecuencia urinaria, la urgencia y la nicturia. Se cree que la aparición de un aumento de tamaño en la próstata está relacionada con muchos factores, pero la presencia de andrógenos en la próstata es un prerrequisito. Además, los estrógenos también juegan un importante papel en la proliferación de la próstata. J. Cheng y col., en FEBS Lett. 566 (2004) 169 - 172, sugirieron que podrían usarse agonistas selectivos del ER β para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HBP) y en el cáncer de próstata para inhibir la proliferación celular. Los ratones viejos β ERKO (inactivados en ER β) desarrollan hiperplasia prostática (O. Imamov y col., PNAS 101 (2004) 9375 - 9380) y tras un tratamiento con estradiol estos ratones β ERKO desarrollan lesiones neoplásicas intraepiteliales prostáticas (PIN) (precursoras del cáncer de próstata). Los ratones α ERKO (inactivados en ER α), por otro lado, no desarrollan hiperplasia prostática ni lesiones PIN tras el tratamiento con estradiol (G. P. Risbridger y col., J. Molecular Endocrinology 39 (2007) 183 - 188). Este hallazgo confirma el papel protector del ER β en la próstata.

Los ratones con el gen de la aromatasa inactivado (ARKO) desarrollan una hiperplasia prostática significativa. Recientemente se demostró que el tratamiento de los ratones ARKO con un agonista selectivo del ER β reduce las lesiones hiperplásicas de la próstata (véase S. J. Ellem y G. P. Risbridger, Nature Rev. Cancer, 7 (2007) 621 - 627). Los autores también sugirieron un posible papel protector de los agonistas selectivos del ER β en el cáncer de próstata. De hecho, el tratamiento de ratones ARKO con estradiol aumentó las lesiones PIN, mientras que el tratamiento con un agonista selectivo del ER β no dio como resultado lesiones PIN. La lesión precursora del cáncer de próstata es una PIN de grado elevado, una forma de hiperplasia en la zona periférica de la próstata. Por lo tanto, los agonistas selectivos del ER β también podrían usarse como tratamiento para los pacientes con un elevado grado de PIN para prevenir o retrasar el inicio del cáncer de próstata. Además, otro estudio demostró que la presencia del ER β prevenía el cáncer de próstata en un modelo preclínico de cáncer de próstata (I. M. Coleman y col., Neoplasia 8 (2006) 862 - 878). También se describió que el ER β es expresado en la metástasis del cáncer de próstata, y especialmente en el hueso, sugiriendo un papel protector del ER β en la metástasis ósea del cáncer de próstata (I. Leav y col., Am. J Pathol. 159 (2001) 79 - 92).

El cáncer de próstata es el cáncer más habitual diagnosticado en hombres. El carcinoma de próstata se origina en la zona periférica de la próstata. El proceso de carcinogénesis se produce en el tejido epitelial, y se inicia tras un daño genético en las células epiteliales. Los esteroides sexuales juegan un papel clave en la progresión del cáncer de próstata, especialmente la proporción 17 β -estradiol/testosterona (E2/T).

El proceso de la carcinogénesis prostática se produce con largos periodos de latencia. Se ha observado neoplasia intraepitelial prostática (PIN), un precursor del cáncer de próstata, en hombres jóvenes. La progresión de la PIN hasta un grado elevado de PIN requiere otros 10 años. Después de esto, tarda varios años en desarrollarse un cáncer metastásico. La PIN de grado elevado se produce predominantemente en la zona periférica de la próstata, en la que aparece el 70% de los cánceres de próstata. El largo periodo de latencia proporciona una oportunidad importante para prevenir el desarrollo de un cáncer metastásico invasivo (el cáncer óseo es una metástasis habitual del cáncer de próstata). Sin embargo, debido al largo periodo de latencia, algunos hombres pueden no ser tratados nunca del cáncer de próstata, y finalmente mueren por otras causas. La terapia farmacológica aspira a inhibir el crecimiento de los tumores dependientes de andrógenos y a prevenir su progresión en etapas metastásicas independientes de hormonas. La terapia de ablación con andrógenos ha mostrado producir el efecto más beneficioso en pacientes con tumores de próstata que responden a hormonas (tumores de grado III y metastásicos).

Sin embargo, la terapia hormonal frecuentemente da como resultado tumores de próstata resistentes a las hormonas después de aproximadamente 3 - 5 años de tratamiento.

Por lo tanto, aunque existen varios tratamientos disponibles para la HBP y el cáncer de próstata, permanece la necesidad de compuestos y tratamientos alternativos.

- 5 También se ha implicado el uso de ligandos selectivos del ER β para otras indicaciones terapéuticas. Se ha descrito la actividad específica del ER β en la regulación de los sofocos (E. E. Opas y col., *Maturitas*, 53 (2006) 210 - 216; D. Grady y col., *Menopause*, 16 (2009) 458 - 465).

- 10 Se ha descrito el efecto específico de comportamiento ansiolítico del ER β (A. A. Walf y C. A. Frye, *Neuropsychopharmacology*, 30 (2005) 1598 - 1609). Además, se observó un potencial efecto beneficioso del ER β sobre el comportamiento depresivo (A. A. Walf y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 78 (2004) 523 - 529).

Se demostró que la introducción del ER β en la línea celular de cáncer de mama T47D inhibía el crecimiento tumoral mediante una inhibición de la angiogénesis (J. Hartman y col., *Cancer Res.*, 66 (2006) 11207 - 11213).

- 15 La infección de células TT de carcinoma tiroideo medular negativas para ER con ER β suprimió el crecimiento de estas células. Adicionalmente se detectó apoptosis en las células infectadas con ER β (M. A. Cho y col., *Journal of Endocrinology*, 195 (2007) 255 - 263).

También se ha descrito un papel del ER β en la foliculogénesis, dado que los ratones con el ER β inactivado mostraron menos cuerpos lúteos que sus homólogos intactos (H. A. Harris, *Mol. Endocrinol.*, 21 (2007) 1 - 13).

- 20 En el cáncer de ovario se realizó una conexión entre la pérdida de la expresión del ER β y la transformación maligna. La expresión del ER β era significativamente mayor en la enfermedad en la etapa I en comparación con la enfermedad en las etapas II - IV. Se encontró que una mayor expresión del ER β estaba asociada significativamente con una supervivencia más larga sin enfermedad, así como con una supervivencia global (K. K. L. Chan y col., *Obstet. Gynecol.*, 111 (2008) 144 - 151). Además, la introducción del ER β en una línea de cáncer de ovario redujo la proliferación y la invasión, y aumentó la apoptosis celular (G. Lazennec, *Cancer Lett.*, 231 (2006), 151 - 157).

- 25 Se ha demostrado que un ligando selectivo para el ER β trató una inflamación intestinal crónica en ratones HLA - B27 y era eficaz para reducir la inflamación articular en un modelo de artritis reumatoide inducida por coadyuvante (H. A. Harris y col., *Endocrinology*, 144 (2003) 4241 - 4249), y por lo tanto tiene un potencial terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal y/o la artritis.

- 30 Este efecto antiinflamatorio de los ligandos selectivos del ER β también se ha demostrado en otro modelo de inflamación crónica. Un compuesto selectivo del ER β redujo las lesiones endometrióticas en un modelo de endometriosis inducida experimentalmente (H. A. Harris y col., *Hum. Reprod.*, 20 (2005) 936 - 941).

El papel protector del ER β en el cáncer de colon ha sido descrito por O. Wada - Hiraike y col. en *Biochem. Soc. Trans.*, 34 (2006) 1114 - 1116).

- 35 Los compuestos selectivos para el receptor de estrógenos β (ER β) se conocen en la técnica anterior. El documento WO 01/64665 desvela derivados de cromano, que muestran ser agonistas selectivos del ER β frente al ER α . Estos compuestos se describen como útiles en los tratamientos médicos relacionados con el receptor de estrógenos, tales como aquellos para la anticoncepción o para el tratamiento o la prevención de la hipertrofia prostática benigna, alteraciones cardiovasculares, molestias menopáusicas, osteoporosis, control de tumores dependientes de estrógenos o trastornos de sistema nervioso central tales como depresión o enfermedad de Alzheimer. Son particularmente adecuados para el tratamiento de osteoporosis, alteraciones cardiovasculares, alteraciones prostáticas y trastornos del sistema nervioso central tales como depresión o enfermedad de Alzheimer, pero no se proporcionan datos sobre la actividad biológica en ninguna de estas indicaciones terapéuticas.
- 40

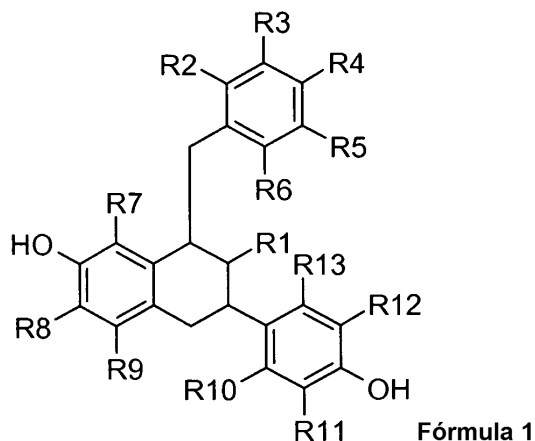
Los compuestos con un esqueleto de 1-bencil-3-fenil-tetralona (o tetrahidronaftaleno), análogo a los derivados de cromano desvelados en el documento WO 01/64665, se han mencionado en el documento EP 00200713.6, pero no se desvelan realmente en el mismo ejemplos específicos de dichos compuestos.

- 45 El documento WO 03/044006 desvela benzopiranos sustituidos, agonistas selectivos del receptor de estrógenos β , que se describen como útiles en el tratamiento de cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, cáncer testicular, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares, alteraciones neurodegenerativas, incontinencia urinaria, trastornos del sistema nervioso central (SNC), trastornos del tracto gastrointestinal (GI) y osteoporosis. La selectividad de dichos benzopiranos por el ER β sobre el ER α es baja. No se muestran datos *in vivo*.
- 50

El documento WO 2006/088716 desvela tetralinas sustituidas como agonistas selectivos del receptor de estrógenos β , que se describen como útiles en el tratamiento de hipertrofia prostática benigna, obesidad, demencia, hipertensión, incontinencia, cáncer de colon, cáncer de próstata, infertilidad, depresión, leucemia, enfermedad inflamatoria del intestino y artritis. No hay datos para la selectividad de dichas tetralinas por el ER β sobre el ER α y

no se muestran datos *in vivo*.

La presente invención proporciona una serie de derivados de tetrahidronaftalen-2-ol, más particularmente derivados del 6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, que son agonistas selectivos del ER β y pueden usarse, entre otros, para la prevención o el tratamiento de LUTS, HBP y cáncer de próstata, con la siguiente Fórmula 1



5

en la que

R1 es alquilo (C1 - C4), alquenilo (C2 - C4) o alquinilo (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación *cis* en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;

10 R2 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2);
o un profármaco o un derivado marcado isotópicamente de los mismos.

Los compuestos de esta invención contienen tres centros de quiralidad, y debido a la orientación *cis* de los sustituyentes en C6, C7 y C8 del esqueleto de tetrahidronaftalen-2-ol, pueden existir en forma de una mezcla racémica de enantiómeros, que contiene sustancialmente cantidades iguales de los dos enantiómeros, como mezclas de enantiómeros en cualquier proporción, o como los enantiómeros puros. La presente invención incluye las mezclas mencionadas anteriormente y las mezclas racémicas dentro de su alcance y cada uno de los enantiómeros individuales (+) y (-) sustancialmente exentos del otro enantiómero, es decir, un enantiómero asociado con menos del 5%, preferiblemente menos del 2%, en particular menos del 1% del otro enantiómero.

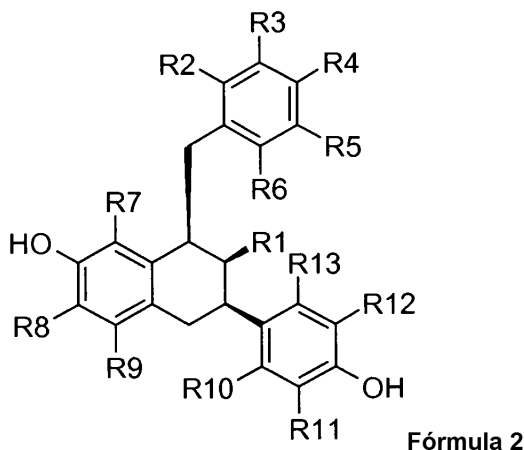
20 Los compuestos de la presente invención muestran una sorprendentemente alta estabilidad metabólica en los hepatocitos humanos, en particular cuando se comparan con los correspondientes compuestos de cromano, algunos de los cuales se desvelan el documento WO 01/64665. Los fármacos se eliminan muy a menudo del cuerpo mediante su biotransformación y/o la excreción en bilis u orina. El hígado es el principal órgano para la biotransformación de xenobióticos. La biotransformación se consigue a través de dos rutas enzimáticas principales del hígado: la modificación estructural (fase I del metabolismo) o la conjugación (fase II del metabolismo). Una tasa metabólica reducida (es decir, una mayor estabilidad metabólica) dará como resultado unos niveles plasmáticos mayores y más prolongados de un fármaco.

30 Los compuestos de la presente invención son agonistas selectivos de subtipo del receptor de estrógenos β (ER β) con una elevada selectividad con respecto al receptor de estrógenos α (ER α). La presencia de actividad agonista del ER α en un fármaco contribuirá a efectos secundarios no deseados mediados por el ER α , tales como la feminización. Cuando los fármacos tienen una selectividad agonista del ER β reducida con respecto al ER α , los efectos secundarios mediados por el ER α serán apreciables a dosis menores. Por lo tanto, se prefieren los fármacos con la mayor selectividad agonista sobre el ER β con respecto al ER α .

35 El esqueleto de los compuestos de esta invención contiene tres centros quirales, con una configuración todo *cis*. Dichos compuestos pueden existir como dos enantiómeros diferentes, que son imágenes tridimensionales especulares entre sí. En un enantiómero, los tres centros quirales están dirigidos hacia arriba con respecto al plano de la estructura, y en el otro enantiómero están todos dirigidos hacia abajo. El enantiómero individual con la mayor actividad sobre un objetivo biológico se define como el eutómero sobre ese objetivo; el enantiómero con la menor afinidad se define como el distómero sobre ese objetivo. La proporción entre las actividades del eutómero y el distómero se denomina proporción eudísmica. Hemos observado que para los compuestos de la presente invención, los eutómeros ER β tienen una actividad agonista del ER α relativamente baja, mientras que los distómeros del ER β tienen una actividad agonista del ER α relativamente alta. En otras palabras, para los compuestos según la presente invención hemos averiguado, inesperadamente, que la proporción eudísmica en el ER β es (mucho) mayor que en el ER α . Por lo tanto, inesperadamente, los eutómeros tienen una actividad agonista mayor por el ER β con respecto al

ERα que los distómeros.

Por lo tanto, en una forma de realización adicional de la presente invención, se proporciona una serie de derivados del tetrahidronaftalen-2-ol con la siguiente Fórmula 2, con la estereoquímica absoluta indicada



- 5 en la que
 R1 es alquilo (C1 - C4), alquenilo (C2 - C4) o alquinilo (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación cis en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;
 R2 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más
 10 halógenos o alcoxi (C1 - C2);
 o un profármaco o un derivado marcado isotópicamente de los mismos.

El grupo alquilo, alquenilo y alquinilo puede ser lineal o ramificado. Algunos ejemplos adecuados incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, etenilo, propen-2-ilo, etinilo y propinilo. Halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor y cloro. Un grupo alquilo (C1 - C4) particularmente adecuado sustituido con uno o más halógenos
 15 es un grupo trifluorometilo.

En una forma de realización de la presente invención, R1 es alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

Un profármaco se define por ser un compuesto que se convierte en el cuerpo de un receptor en un compuesto según se define mediante la Fórmula 1. Notablemente, los grupos hidroxilo en el sustituyente fenilo en la posición 6
 20 o en la posición 2 del esqueleto de Fórmula 1 pueden sustituirse, por ejemplo, por un grupo alquilo, alquenilo, acilo, aroilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfamato, arilsulfamato, fosfato o un grupo glicosilo, por lo que la longitud de la cadena carbonada no se considera marcadamente delimitada, mientras que aroilo y arilo comprenderán generalmente un fenilo, piridinilo o pirimidinilo, grupos que pueden tener las sustituciones habituales en la técnica, tales como alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano y grupos (mono o dial)quilamino. La longitud de la
 25 cadena carbonada se selecciona dependiendo de las propiedades deseadas de los profármacos, por lo que los profármacos con cadena más larga, por ejemplo, con cadenas de laurilo o caproilo, generalmente son más adecuados para preparaciones de liberación sostenida y depot. Se sabe que dichos sustituyentes hidrolizan espontáneamente o son hidrolizados enzimáticamente a los sustituyentes hidroxilo libres del esqueleto del compuesto. Dichos profármacos tendrán una actividad biológica comparable a la de los compuestos en los que son
 30 convertidos en el cuerpo del receptor. El compuesto activo en el que se convierte un profármaco se denomina compuesto parental. El comienzo de la acción y la duración de la acción, así como la distribución en el cuerpo de un profármaco, pueden diferir con respecto a dichas propiedades del compuesto parental. También, la concentración plasmática resultante del compuesto parental tras la administración del profármaco puede diferir de la concentración plasmática resultante tras la administración directa del compuesto parental. Para otros tipos de profármacos hay que
 35 tener en cuenta que los grupos hidroxilo de los compuestos según la Fórmula 1 pueden ser ubicados en su posición por el sistema metabólico del receptor. Los grupos hidroxilo aportan una contribución importante a la afinidad por el receptor de estrógenos. Por lo tanto, los compuestos definidos por la Fórmula 1, pero que carecen de uno o de ambos grupos hidroxilo, también se hacen disponibles como compuestos según esta invención, y estos compuestos se denominan profármacos.

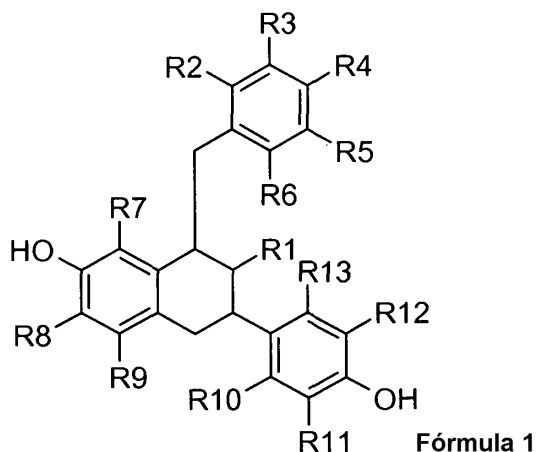
40 En los profármacos según esta invención, el grupo hidroxilo del sustituyente fenilo en la posición 6 y/o 2 del esqueleto de Fórmula 1 está sustituido con un grupo alquilo (C1 - C8), acilo (C1 - C18), glicosilo o glucuronilo, en una forma de realización adicional con un grupo alquilo (C1 - C4), acilo (C1 - C8) o glucuronilo. Algunos ejemplos representativos de dichos profármacos se describen en Tablas 2 y 4, dadas a continuación.

Los profármacos de los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1 pueden prepararse para aumentar su solubilidad acuosa con objeto de facilitar la formulación farmacéutica y/o mejorar la biodisponibilidad siguiendo varias vías de administración (por ejemplo, la absorción intestinal después de la administración oral). Dichos profármacos solubilizados son bien conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos representativos de esta metodología pueden encontrarse en V. J. Stella y W. N.-A. Kwame, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59 (2007) 677 - 694.

La presente invención también engloba los derivados marcados isotópicamente de cualquiera de los compuestos según la Fórmula 1, que son idénticos a los mencionados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor, de cloro y de yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I , respectivamente.

Ciertos derivados marcados isotópicamente de los compuestos de Fórmula 1 (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir ^3H) y de carbono-14 (es decir ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Algunos compuestos de Fórmula 1 marcados con isótopos pueden ser útiles con fines de obtención de imágenes médicas. Por ejemplo, aquellos marcados con isótopos emisores de positrones tales como ^{11}C o ^{18}F pueden ser útiles para su aplicación en Tomografía de Emisión de Positrones (PET) y aquellos marcados con isótopos emisores de rayos gamma, tales como ^{123}I , puede ser útiles para su aplicación en tomografía computerizada por emisión de fotones individuales (SPECT). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de Fórmula 1 marcados isotópicamente, en particular, aquellos que contienen isótopos con semividas más largas ($T_{1/2} > 1$ día), pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos, a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1



en la que

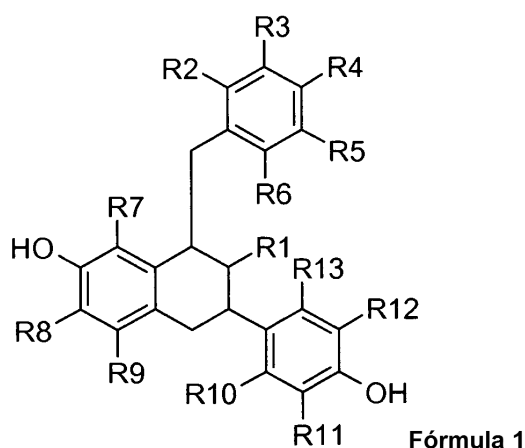
R1 es alquilo (C1 - C4), alqueno (C2 - C4) o alquino (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación *cis* en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;

R2 - R6 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2), con un máximo de dos grupos OH;

R7 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2).

o un profármaco de los mismos.

En otra forma de realización más, la presente invención proporciona derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1

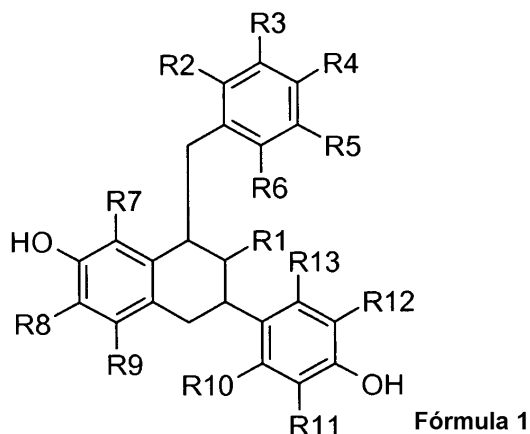


en la que

- 5 R1 es alquilo (C1 - C4), alqueniilo (C2 - C4) o alquinilo (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R¹ una orientación cis en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;
 R2 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2), con un máximo de de cinco grupos R2 - R13 distintos a H.

En una forma de realización adicional de la presente invención, hay entre cero y tres grupos R2 - R13 distintos a H, en particular, de uno a tres grupos R2 - R13 distintos a H.

- 10 En otra forma de realización, la presente invención proporciona derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1



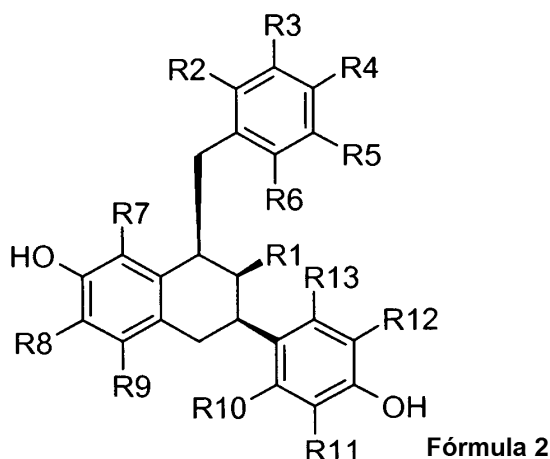
en la que

- 15 R1 es metilo, etilo o propilo;
 R2 es H, cloro, flúor, CN, metoxi o metilo;
 R3 - R7 y R10 son H o flúor;
 R8, R9, R11 y R13 son H;
 R12 es H, flúor o metilo.

- 20 En una forma de realización adicional de la presente invención, el derivado de tetrahidronaftalen-2-ol está seleccionado del grupo que consiste en compuestos según la Fórmula 1, en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es metilo, R2 y R6 son flúor, y R3 - R5 y R7 - R13 son H; R1 es metilo, R2 es CN, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 y R12 son flúor, y R3 - R11 y R13 son H; y R1 es etilo, R4 es flúor, y R2 - R3 y R5 - R13 son H.

En una forma de realización más adicional de la presente invención, el derivado de tetrahidronaftalen-2-ol es un compuesto de Fórmula 1 en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H (es decir, el compuesto 9a).

- 25 En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 2, con la estereoquímica absoluta indicada



en la que

R1 es metilo, etilo o propilo;

R2 es H, cloro, flúor, CN, metoxi o metilo;

5 R3 - R7 y R10 son H o flúor;

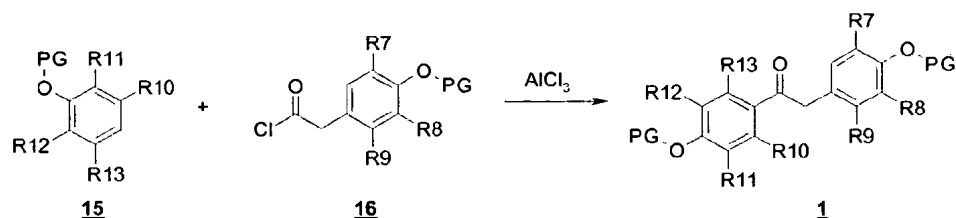
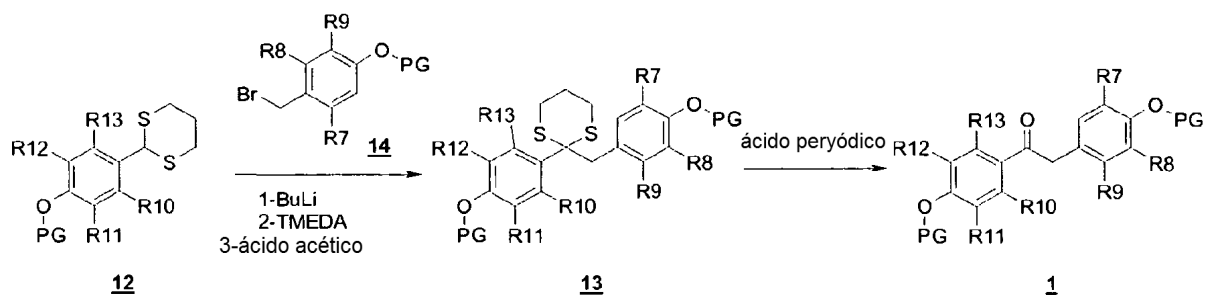
R8, R9, R11 y R13 son H;

R12 es H, flúor o metilo.

10 En una realización adicional de la presente invención, el derivado de tetrahidronaftalen-2-ol está seleccionado del grupo que consiste en compuestos según la Fórmula 2 en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es metilo, R2 y R6 son flúor, y R3 - R5 y R7 - R13 son H; R1 es metilo, R2 es CN, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 y R12 son flúor, y R3 - R11 y R13 son H; y R1 es etilo, R4 es flúor, y R2 - R3 y R5 - R13 son H. En una forma de realización adicional de la presente invención, el derivado de tetrahidronaftalen-2-ol es un compuesto de Fórmula 2 en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H (es decir, el compuesto 11a).

15 Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los procedimientos sintéticos generales usados para preparar los compuestos descritos en los ejemplos, a continuación, se representan en los siguientes esquemas de reacción. El experto en la técnica puede realizar fácilmente variaciones de estos esquemas. En los siguientes esquemas, PG se refiere a cualquier grupo protector adecuado, y los grupos R son según se definió en las Fórmulas 1 ó 2 anteriores, y cuando sea necesario, el grupo R está protegido con un grupo protector adecuado durante la síntesis.

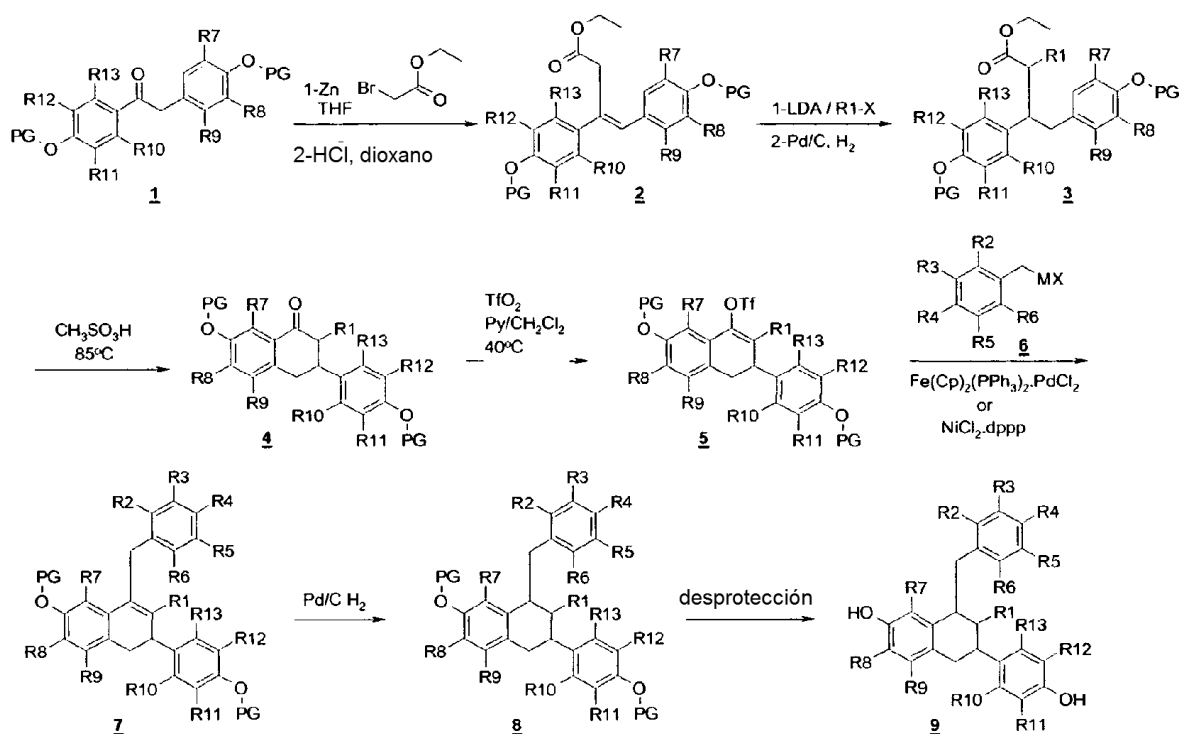
20

Esquema 1. Preparación de derivados de desoxianisoína

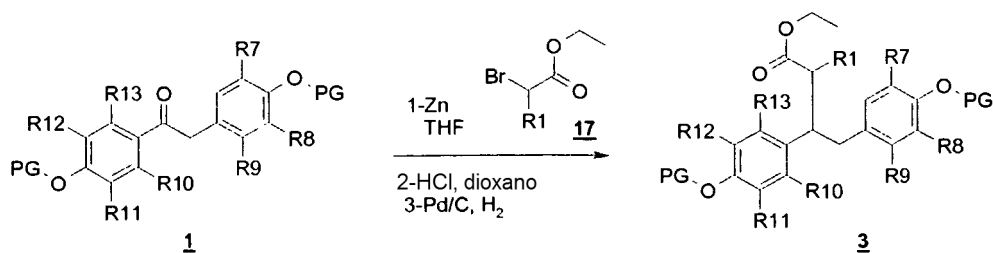
Los 8-bencil tetrahidronaftalen-2-oles pueden prepararse como mezclas racémicas según el Esquema 2, partiendo de 4,4'-dimetoxibencilfenil cetonas sustituidas apropiadamente (que también se conocen como derivados de desoxianisoína). Los derivados de desoxianisoína pueden prepararse de varias formas, según se representa en el Esquema 1. En un procedimiento, se desprotona la el derivado 1,3-ditiano **12**, seguido de la adición del derivado de bromuro de bencilo **14**, dando como resultado la formación del compuesto **13**. Tras la reacción con ácido peryódico, la fracción 1,3-ditiano se convierte en un grupo carbonilo dando como resultado la formación del derivado de desoxianisoína **1**. En una metodología alternativa, se hace reaccionar el metoxibenceno (no) sustituido **15** con el derivado de cloruro de ácido **16** en una reacción de Friedel-Crafts para dar el derivado de desoxianisoína **1**.

El derivado de desoxianisoína **1** se puede hacer reaccionar con un bromoacetato de alquilo en una reacción de Reformatsky para dar, después de la deshidratación, el compuesto **2** (véase el Esquema 2).

Posteriormente, la position alfa del carbonilo puede aislarse mediante tratamiento con una base y un agente de alquilación (X = halógeno, alquilsulfonato, arilsulfonato u otro grupo saliente). Después de la reducción del doble enlace de tipo estilbeno se obtiene el compuesto **3**.

Esquema 2. Preparación de 8-bencil-tetrahidronaftalen-2-oles

Alternativamente, el compuesto **3** puede prepararse directamente a partir del compuesto **1** mediante reacción con un éster de α -bromo, α -alquilo **17** que ya contiene el sustituyente R1, seguido de la eliminación del agua y la reducción del doble enlace de tipo estilbeno, según se representa en el Esquema 3.

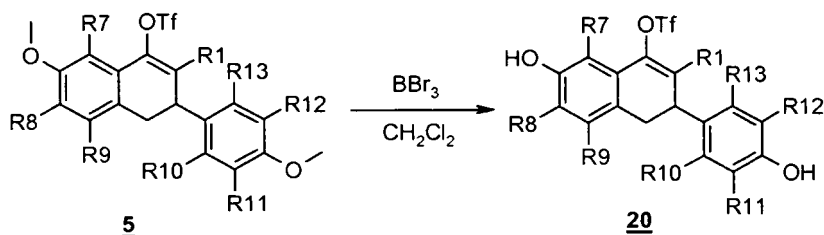
Esquema 3. Preparación alternativa del compuesto **3**

En condiciones ácidas, el compuesto **3** puede ciclarse a la tetralona **4** (véase el Esquema 2). La tetralona **4** puede convertirse en el enol triflato **5** por reacción con anhídrido trifluorometansulfónico. El enol triflato **5** puede convertirse en el compuesto **7** mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio o níquel con un reactivo organometálico **6** (M = Zn, Mg; X = halógeno). La reducción del doble enlace no aromático de **7** puede conseguirse mediante una hidrogenación catalizada por Pd para dar el compuesto **8**. Los grupos protectores del compuesto **8** pueden eliminarse mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica de la química orgánica, dependiendo de la naturaleza de los grupos protectores aplicados. Por ejemplo, cuando PG = metilo, la eliminación de los grupos protectores puede conseguirse mediante reacción con tribromuro de boro para proporcionar el compuesto bis-fenólico **9**, en forma de una mezcla racémica de enantiómeros.

Los compuestos **9** en los que R1 es alquénilo (C2 - C4) o alquínilo (C2 - C4) pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos **9** en los que R1 es 2-fluoroetilo, que pueden sintetizarse según el Esquema 2. El grupo fluoroetilo puede convertirse subsiguientemente en grupos alquénilo o alquínilo mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica de la química orgánica, por ejemplo, mediante la conversión del 2-fluoroetilo a 2-bromoetilo seguido de la eliminación de HBr para dar el compuesto **9** en el que R1 es etenilo. Alternativamente, el sustituyente 2-bromoetilo puede experimentar una reacción de sustitución con un reactivo organometálico para introducir un grupo alquénilo o alquínilo. Alternativamente, los grupos alquénilo pueden convertirse en grupos alquínilo mediante un procedimiento oxidativo.

Las reacciones de los Esquemas 1, 2 y 3 se llevan a cabo generalmente mientras los grupos fenólicos OH son protegidos con un grupo protector adecuado (PG). Por ejemplo, puede usarse metilo como grupo protector. El PG puede eliminarse en la etapa final, dando lugar al compuesto 9 (como en el Esquema 2) o puede eliminarse en una etapa anterior de la secuencia sintética. Por ejemplo, la desprotección puede realizarse en la etapa del compuesto 5. En el caso de que PG = metilo, la desprotección del compuesto 5 puede conseguirse mediante reacción con tribromuro de boro para dar el bisfenol desprotegido 20 (véase el Esquema 4). El compuesto 20 puede convertirse en el compuesto 7 (PG = H) y subsiguientemente en el compuesto 8 (PG = H) de la misma forma a la indicada en el Esquema 2.

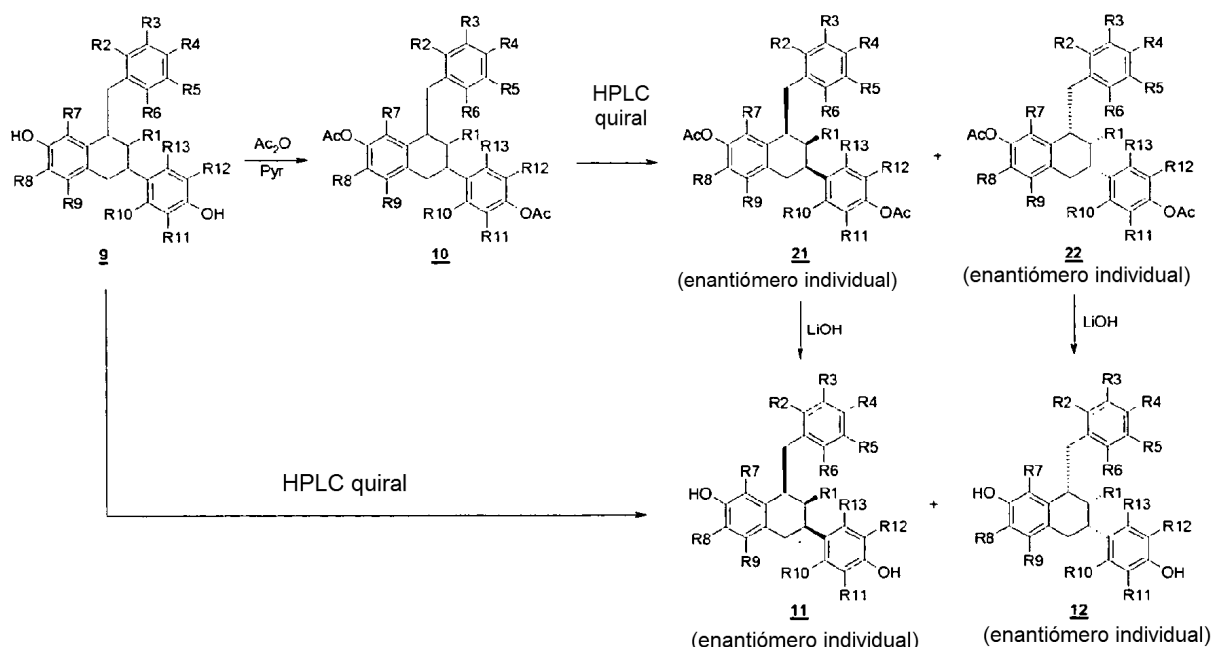
Esquema 4. Preparación del compuesto 20.



Los enantiómeros del compuesto 9 pueden separarse de una forma convencional mediante una HPLC quiral usando una columna de HPLC quiral apropiada, por ejemplo, una columna Chiralpak AD, OD o AS, para dar los enantiómeros individuales 11 y 12, según se representa en el Esquema 5.

En una metodología alternativa, el compuesto racémico 9 se convierte en primer lugar en el compuesto bis-acetilo 10, que se separa entonces mediante una HPLC quiral para dar los enantiómeros individuales 21 y 22. La saponificación de las funcionalidades acetilo de los compuestos 21 y 22, por ejemplo, mediante reacción con hidróxido de litio o con hidróxido sódico, proporciona los bisfenoles 11 (eutómeros) y 12 (distómeros) como enantiómeros individuales (véase el Esquema 5).

Esquema 5. Separación de enantiómeros

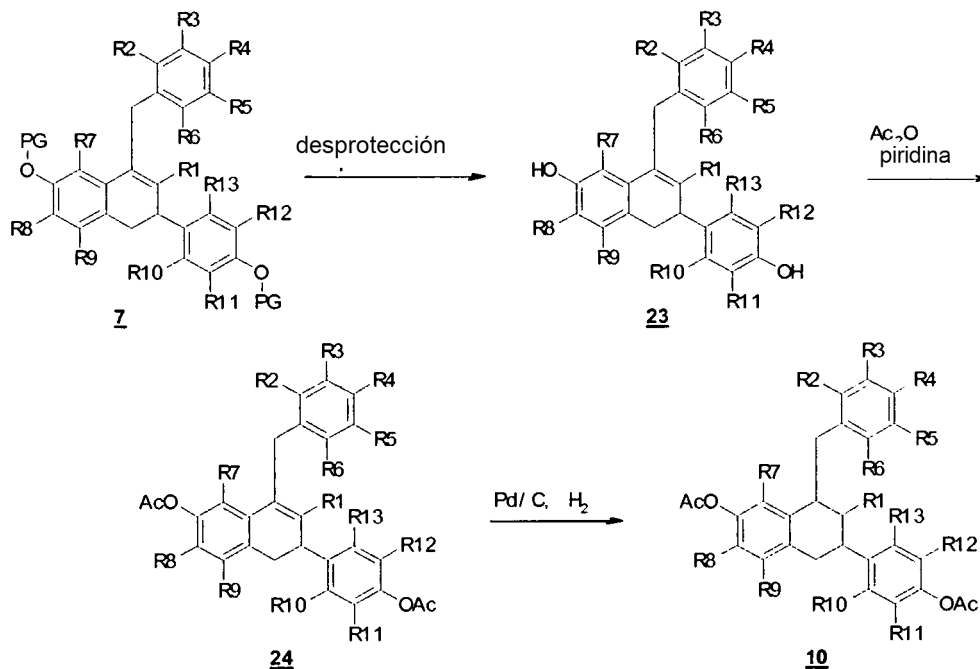


También puede alterarse la secuencia de las etapas de reacción partiendo del compuesto 7 para producir los compuestos 11 y 12, según se indica en los Esquemas 2 y 5, en que el compuesto 7 también puede ser desprotegido en primer lugar para dar el compuesto bisfenólico 23, que puede ser después acetilado para dar el compuesto 24, seguido de una hidrogenación para dar el compuesto 10 como un racemato (véase el Esquema 6).

Los profármacos éster pueden formarse a partir de los compuestos parentales mediante la esterificación de los grupos hidroxilo libre, por ejemplo, mediante reacción con un anhídrido de ácido apropiado en piridina. Por lo tanto, los compuestos 21 y 22 son profármacos éster de los bisfenoles 11 y 12.

Los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención son agonistas selectivos del ER β (véase la Tabla 7, a continuación). Los compuestos eutómeros 11 muestran la mayor afinidad por el receptor.

Esquema 6. Preparación alternativa del compuesto 10



- 5 En un aspecto adicional, los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención y sus profármacos o derivados marcados isotópicamente de los mismos son útiles en terapia. Como tales, los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención son útiles para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, sofocos, ansiedad, depresión, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, enfermedad inflamatoria del
- 10 intestino, artritis, endometriosis y cáncer de colon. En una forma de realización, los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención son útiles para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, endometriosis y cáncer de colon. En otra forma de realización, los derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención son útiles para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de
- 15 próstata, más en particular para la prevención o el tratamiento del cáncer de próstata.

La presente invención incluye derivados adicionales de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano y un animal, que padece o que es probable que padezca cualquiera de las enfermedades o alteraciones mencionadas anteriormente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la presente invención o de un profármaco o de un derivado marcado isotópicamente del mismo, a un mamífero en necesidad del mismo. Por cantidad eficaz o cantidad terapéuticamente eficaz se entiende una cantidad de compuesto o de una composición de la presente invención eficaz para inhibir las enfermedades mencionadas anteriormente, y produciendo así el deseado efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo.

25 La presente invención también se refiere a derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, sofocos, ansiedad, depresión, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, endometriosis y cáncer de colon, en particular, síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, endometriosis y cáncer de colon, más en particular, síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, incluso más en particular, cáncer de próstata, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la presente invención a un mamífero en necesidad del mismo.

35 En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahidro-naftalen-2-ol según la presente invención en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por excipiente farmacéuticamente aceptable se entiende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a derivados de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, sofocos, ansiedad, depresión, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, endometriosis y cáncer de colon, en particular, síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, endometriosis y cáncer de colon, más en particular, síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable según la presente invención, a un mamífero en necesidad del mismo.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere al uso del derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 2 en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H (es decir, el compuesto 11a), para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer de próstata.

La cantidad de un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de la presente invención, también denominado en este documento principio activo, que se requiere para conseguir el efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto en particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y la alteración o enfermedad en particular que se va a tratar.

La dosis exacta y el régimen de administración del principio activo, o de una composición farmacéutica del mismo, pueden variar según el compuesto en particular, la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual a quien se va a administrar el medicamento.

En general, la administración parenteral requiere unas dosis menores que otros procedimientos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosis adecuada para seres humanos puede ser de 0,0001 - 5 mg por kilogramo de peso corporal, más en particular de 0,001 - 1 mg por kilogramo de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como una única dosis o como subdosis múltiples administradas a intervalos apropiados a lo largo del día, o como dosis que se van a administrar en unos intervalos diarios apropiados. También puede administrarse una vez a la semana o una vez al mes. La dosis, así como el régimen de administración, pueden diferir entre un receptor hembra y macho.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. La presente invención también proporciona por tanto una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la presente invención en una mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Gennaro y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; véase especialmente la parte 5: pharmaceutical manufacturing. Algunos excipientes adecuados se describen, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición; Editores A. Wade y P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, Londres, 1994. Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para la administración por vía oral, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal, sublingual y transdérmica), parenteral (incluyendo subcutánea, intravenosa y intramuscular) o rectal.

Las mezclas de un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden comprimirse en unidades de dosificación sólida, tales como comprimidos, o ser procesados en cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos también pueden aplicarse como una preparación para inyección en forma de una disolución, suspensión, emulsión, o como un aerosol, por ejemplo, un aerosol nasal o bucal. Para elaborar formas de dosificación unitarias, por ejemplo, comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como agentes de relleno, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso en un implante, un parche, un gel o cualquier otra preparación de liberación inmediata y/o sostenida.

Algunos agentes de relleno adecuados con los que pueden prepararse y administrarse las composiciones farmacéuticas incluyen lactosa, almidón, celulosa y derivados de la misma, y similares, o mezclas de los mismos usados en cantidades adecuadas. Para la administración parenteral pueden usarse suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas y disoluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

La presente invención incluye adicionalmente una composición farmacéutica, como se ha descrito anteriormente, junto con un material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición según se describió anteriormente.

La presente invención se ilustra en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, la numeración de los compuestos sigue a la numeración de los compuestos mostrados en los Esquemas 1 a 6 de la descripción anterior.

Ejemplo 1

Procedimiento de preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-ditiano (compuesto 13a)

Procedimiento General A (véase el Esquema 1, panel superior)

- Se disolvió el 2-(4-metoxifenil)-1,3-ditiano 12 disponible comercialmente (3,94 g, 17,39 mmol) en THF (100 ml) para obtener una disolución transparente incolora. Esta disolución se enfrió a -78°C y después se añadió n-butil-litio 1,6 N en hexano (10,87 ml, 17,39 mmol) para dar una disolución de color amarillo. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C y después se añadió lentamente bromuro de 3-fluoro-4-metoxibencilo (3,81 g, 17,39 mmol) disuelto en THF (50 ml) seguido de la adición de tetrametiletilendiamina (2,62 ml, 17,39 mmol). Se dejó que esta mezcla alcanzara la temperatura ambiente en 2 h. Entonces se añadió ácido acético (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (250 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se trituró con diisopropil éter frío para dar el compuesto 13a en forma de un sólido de color blanco (5,94 g, rendimiento del 94%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,38 (dd, J1 = 12 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J1 = 9,6 Hz, J2/J3 = 2,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, J1/J2 = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (AB, J1 = 312 Hz, J2 = 9,6 Hz, 4H).

Ejemplo 2

Procedimiento de preparación de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil) etanona (compuesto 1a)

Procedimiento General B (véase el Esquema 1, panel superior)

- Se disolvió el compuesto 13a (5,94 g, 16,30 mmol) en diclorometano (20 ml) para dar una disolución incolora. Se añadió una disolución de ácido peryódico (1,857 g, 8,15 mmol) disuelta en una mezcla de agua/metanol 1:1 (100 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y después se añadieron hidrogenocarbonato sódico (1 g), tiosulfato sódico (1 g) y agua (200 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se recrystalizó en acetato de etilo-diisopropil éter 1:1 (20 ml) para dar el compuesto 1a en forma de un sólido de color blanco (1,98 g, rendimiento del 44%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,88 - 7,02 (m, 3H), 7,46 (AB, J1 = 412 Hz, J2 = 9,6 Hz, 4H).

Ejemplo 3

Procedimiento de preparación de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil) etanona (compuesto 1c)

Procedimiento General C (véase el Esquema 1, panel inferior)

- Se disolvieron 1-fluoro-3-metoxibenceno (2,243 ml, 19,63 mmol) y cloruro de 4-metoxifenilacetilo (3,00 ml, 19,63 mmol) en diclorometano (50 ml) para obtener una disolución de color marrón. Se añadió cloruro de aluminio (3,14 g, 23,56 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción comenzó un reflujo. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 85:15) para dar el compuesto 1c en forma de un aceite de color amarillo (3,52 g, rendimiento del 65%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,17 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,60 (dd, J1 = 13 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,73 (dd, J1 = 10 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 7,00 (AB, J1 = 115 Hz, J2 = 10 Hz, 4H), 7,87 (dd, J1/J2 = 10 Hz, 1H).

Según Procedimiento General C se sintetizaron los siguientes compuestos:

- 1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil) etanona (compuesto 1d), Rendimiento del 48%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,78 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,97 (dd, J1/J2 = 9 Hz, 1H), 7,02 (AB, J1 = 113 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 7,74 (dd, J1 = 12 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J1 = 9 Hz, J2/J3 = 2 Hz, 1H).

- 1-(4-Metoxi-2-metilfenil)-2-(4-metoxifenil) etanona (compuesto 1e), Rendimiento del 68%, RMN-¹H (CDCl₃): δ 2,23 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,83 (d, J1 = 9 Hz, 1H), 7,02 (AB, J1 = 121 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 7,83 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 4

Procedimiento de preparación del éster etílico del ácido (E)-3,4-bis-(4-metoxi-fenil)-but-3-enoico (compuesto 2a)

Procedimiento General D (véase el Esquema 2)

- Se disolvieron desoxianisoina disponible comercialmente (compuesto 1f, 50,43 g, 197 mmol) y bromoacetato de etilo (49,30 g, 295 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se calentó levemente para obtener una disolución transparente incolora (disolución A). De esta disolución se añadieron 10 ml a polvo de cinc (25,70 g, 394 mmol). Esta mezcla se

calentó a 85°C y después se añadió yodo (0,499 g, 1,968 mmol) cuidadosamente, seguido de la adición gota a gota durante un período de 60 min del resto de la disolución A. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h dando como resultado una disolución de color verde/gris, se dejó enfriar a temperatura ambiente y entonces se vertió cuidadosamente en una disolución fría de cloruro de hidrógeno (4 N, 500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, y se concentraron para dar 66,80 g de un aceite en bruto de color naranja.

El producto en bruto (66,80 g, 194 mmol) se disolvió en dioxano (100 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (6 N en isopropanol; 3,23 ml, 19,40 mmol) para dar una disolución de color naranja. La disolución se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua (500 ml) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 95:5) para dar el compuesto 2a en forma de un aceite de color amarillo (57,87 g, rendimiento del 91%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,17 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,82 (2x s, 6H), 4,11 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (AB, J1 = 167 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 7,16 (AB, J1 = 214 Hz, J2 = 9 Hz, 4H).

Según el Procedimiento General D se sintetizaron los siguientes compuestos:

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)but-3-enoato de etilo (compuesto 2b)

Rendimiento del 42%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,13 (c, J = 7 Hz, 2H), 7,12 (AB, J1 = 160 Hz, J2 = 10 Hz, 4H).

3-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)but-3-enoato de etilo (compuesto 2c)

Rendimiento del 69%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (c, J = 7 Hz, 2H).

Ejemplo 5

Procedimiento de preparación de 3,4-bis(4-metoxifenil)-2-metilbutanoato de etilo (compuesto 3a)

Procedimiento General E (véase el Esquema 2)

Se disolvió diisopropilamina (8,24 g, 81 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La disolución se enfrió a -50°C y se añadió lentamente n-butil-litio 1,6 N en hexano (50,9 ml, 81 mmol). Esta mezcla se agitó durante 30 min y después se enfrió hasta -78°C (disolución A). Se disolvió el compuesto 2 (26,59 g, 81 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se añadió gota a gota durante un periodo de 30 min a la disolución A. La mezcla de reacción de color amarillo se agitó durante 30 min a -78°C. Se añadió yodometano (57,8 g, 407 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en 3 h. La reacción se completó (comprobado mediante RMN ya que el material de partida y el producto tienen el mismo Rf). Se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y la fase orgánica separada se lavó con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el intermedio en bruto en forma de un aceite de color pardo (28,0 g, 101%).

El intermedio en bruto se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y ácido acético (0,494 g, 8,23 mmol) y se añadió paladio (10% sobre carbono activado; 0,974 g, 8,23 mmol) para dar una suspensión de color negro. Se burbujó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 48 h. La mezcla se filtró sobre decalita. El filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto (mezcla de diaestereoisómeros) en forma de un aceite de color amarillo (27,0 g, 79 mmol, rendimiento del 96%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 7 Hz, 6H), 3,75 (4 x s, 6H), 3,90 (c, J = 7 Hz, 2H).

Según el Procedimiento General E se sintetizaron los siguientes compuestos:

2-Etil-3,4-bis(4-metoxifenil)-butanoato de etilo (compuesto 3b)

Rendimiento del 97%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,67 - 1,88 (m, 2H), 3,70 - 3,78 (4 x s, 6H), 6,62 - 6,95 (m, 8H).

3,4-Bis(4-metoxifenil)-2-propilbutanoato de etilo (compuesto 3c)

Rendimiento del 62%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3,64 - 3,69 (4 x s, 6H), 6,57 - 6,99 (m, 8H).

2-Etil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)butanoato de etilo (compuesto 3d)

Rendimiento del 38%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,79 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,74 (dd, J1 = 10 Hz, J2 = 13 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,11 (dd, J1 = 56 Hz, J2 = 13 Hz, 1H), 3,88 (m, 3H), 4,12 (c, J = 7 Hz, 3H), 6,64 - 6,95 (m, 7H).

2-Etil-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)butanoato de etilo (compuesto 3e)

Rendimiento del 69%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,78 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 6,42 - 6,70 (m, 7H).

Ejemplo 6

Procedimiento de preparación de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-2-metilbutanoato de etilo (compuesto 3f)

Procedimiento General F (véase el Esquema 3)

Se suspendió cinc disponible comercialmente (1,892 g, 28,9 mmol) en THF (25 ml), se añadió hidruro de diisobutilaluminio (0,598 ml, 0,723 mmol) y la suspensión se agitó durante 15 min, después se añadió el compuesto 1a (1,984 g, 7,23 mmol) y la temperatura de reacción se llevó a 60°C. Se añadió 2-bromopropionato de etilo (1,879 ml, 14,47 mmol) y tras unos instantes la reacción se volvió exotérmica y la temperatura aumentó hasta el reflujo.

- 5 Esta mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió HCl 4 N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 4 N (2 x 100 ml), agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (2,8 g, 103% de rendimiento bruto).

- 10 Este producto en bruto (2,8 g, 7,44 mmol) y cloruro de hidrógeno (6 N en isopropanol; 0,595 ml, 2,98 mmol) se disolvieron en dioxano (20 ml) para dar una disolución de color naranja. La disolución se agitó a 90°C durante 4 h. La disolución se concentró para dar el intermedio en bruto (2,08 g, 78% de rendimiento) como un aceite de color rojo. Este derivado de estilbeno (2,08 g, 5,80 mmol) se disolvió en acetato de etilo (30 ml) para dar una disolución de color naranja. Esta disolución se desgasificó y después se añadieron paladio sobre carbono activado (0,069 g, 0,580 mmol) y ácido acético (0,033 ml, 0,580 mmol) para dar una suspensión de color negro. Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 3 h. La mezcla se filtró sobre decalita. El filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto (mezcla de diaestereoisómeros) en forma de un aceite de color amarillo (2,02 g, 97% de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,75 - 3,10 (m, 4H), 3,75 - 3,81 (4 x s, 6H), 4,19 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,56 - 7,08 (m, 7H).

Según el Procedimiento General F se sintetizó el siguiente compuesto:

- 20 3-(4-Metoxi-3-metilfenil)-4-(4-metoxifenil)-2-metilbutanoato de etilo (compuesto 3g)
Rendimiento del 71%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,65 - 3,10 (m, 4H), 3,72 - 3,78 (4 x s, 6H), 4,17 (c, J = 7 Hz, 2H), 6,62 - 6,97 (m, 7H).

Ejemplo 7

Procedimiento de preparación de 7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (compuesto 4a)

- 25 Procedimiento General G (véase el Esquema 2)

- El compuesto 3a (27,0 g, 79 mmol) se disolvió en ácido metansulfónico (100 ml), que dio una disolución de color negro. La mezcla se calentó (90°C) durante 1 h y después se dejó alcanzar temperatura ambiente. La disolución se vertió en agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 98:2) para dar el compuesto 4a en forma de un aceite de color amarillo (13,4 g, 57% de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,06 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,72 - 3,23 (m, 2H), 3,33 (dd, J₁ = 17 Hz, J₂ = 10 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (s, 6H), 6,83 - 6,92 (m, 2H), 7,06 - 7,22 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H).

Según el Procedimiento General G se sintetizaron los siguientes compuestos:

- 35 2-Etil-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4b)
Rendimiento del 59%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,78 - 0,92 (m, 3H), 1,34 - 1,55 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,62 - 3,65 (m, 3H), 3,78 - 3,86 (m, 6H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 7,05 - 7,21 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H).

- 7-Metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-propil-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4c)
Rendimiento del 89%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,73 - 0,87 (m, 3H), 1,14 - 1,78 (m, 5H), 2,72 - 3,65 (m, 3H), 3,78 - 3,87 (m, 6H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 7,05 - 7,22 (m, 4H), 7,54 - 7,57 (m, 1H).

- 2-Etil-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4d)
Rendimiento del 100%. Este compuesto se usó sin purificación en la siguiente etapa sintética.

- 3-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4e)
Rendimiento del 100%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,78 - 0,92 (m, 3H), 2,83 - 3,50 (m, 3H), 3,78 - 3,85 (m, 6H), 6,59 - 6,73 (m, 2H), 7,00 - 7,21 (m, 3H), 7,50 - 7,59 (m, 1H).

- 2-Etil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4f)
Rendimiento del 53%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,80 - 0,91 (m, 3H), 1,35 - 1,70 (m, 2H), 2,63 - 3,35 (m, 3H), 3,81 - 3,92 (m, 6H), 6,83 - 7,26 (m, 6H), 7,54 - 7,57 (m, 1H).

- 7-Metoxi-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4g)
Rendimiento del 53%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,02 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,81 - 3,87 (m, 6H), 6,75 - 7,24 (m, 5H), 7,54 - 7,57 (dd, J₁ = 10 Hz, J₂ = 3 Hz, 1H).

8-Fluoro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1 (2H)-ona (compuesto 4h)
Rendimiento bruto del 124%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,02 (d, J = 8 Hz, 3H), 2,70 - 3,60 (m, 4H), 3,78 - 3,94 (m, 6H), 6,73 - 7,18 (m, 6H), 7,66 (dd, J₁ = J₂ = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 8

Procedimiento de preparación de trifluorometansulfonato de 7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5a)

Procedimiento General H (véase el Esquema 2)

- 5 Se disolvieron el compuesto 4a (13,00 g, 43,9 mmol) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (20,98 g, 110 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (24,75 g, 88 mmol) en diclorometano (200 ml) para dar una disolución de color marrón. La reacción se agitó durante 16 h bajo N₂ a temperatura ambiente y se comprobó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y la fase orgánica se lavó dos veces con HCl 2 N (200 ml), agua (200 ml) y se concentró. El aceite en bruto de color marrón se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 9/1) para dar el compuesto 5a en forma de un aceite de color amarillo (15,04 g, 82%).
- 10 RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,87 (s, 3H), 2,84 (dd, J1 = 15, J2 = 5 Hz, 1H), 3,29 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,73 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,86 (AB, J1 = 84 Hz, J2 = 18 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H).

Según el Procedimiento General H se sintetizaron los siguientes compuestos:

- 15 Trifluorometansulfonato de 7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-etil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5b)
Rendimiento del 89%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,06 (t, J = 8 Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 3,29 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,69 - 7,00 (Ar, 7H).
- Trifluorometansulfonato de 7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-propil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5c)
Rendimiento del 81%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,78 y 0,90 (2 x t, 3H), 3,73 - 3,85 (6 x s, 6H), 6,69 - 7,20 (Ar, 7H).
- 20 Trifluorometansulfonato de 2-etil-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5d)
Rendimiento del 64%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,01 - 1,17 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,73 - 3,87 (m, 6H), 6,36 - 7,00 (Ar, 6H).
- Trifluorometansulfonato de 3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5e)
Rendimiento del 63%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,87 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,73 - 3,84 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 6,42 - 6,98 (m, 6H).
- 25 Trifluorometansulfonato de 2-etil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5f)
Rendimiento del 53%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,07 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,07, 2,54 (m, 1H), 2,80 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 3,21 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,82 (s, 6H), 6,71 - 7,13 (Ar, 6H).
- 30 Trifluorometansulfonato de 7-metoxi-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5g)
Rendimiento del 36%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,87 (s, 3H), 2,84 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J1 = 7 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,56 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,64 - 7,01 (m, 6H).
- Trifluorometansulfonato de 8-fluoro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 5h)
Rendimiento del 42%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,87 (s, 3H), 2,80 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,29 (dd, J1 = 7 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,58 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,74 - 7,14 (m, 6H).
- 35

Ejemplo 9

Procedimiento de preparación de trifluorometansulfonato de 7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-ilo (compuesto 20) (véase el Esquema 4)

- 40 El compuesto 5a (0,315 g, 0,735 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) para obtener una disolución transparente incolora. Esta disolución se enfrió a 0°C y después se añadió tribromuro de boro (0,283 ml, 2,94 mmol) cuidadosamente para dar una disolución de color marrón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 90:10) para dar el compuesto 20 en forma de un aceite de color amarillo (0,206 g, 70% de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,86 (s, 3H), 2,80 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 3,26 (dd, J1 = 7 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 3,57 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 6,79 (AB, J1 = 10 Hz, J2 = 90 Hz, 4H).
- 45

Ejemplo 10

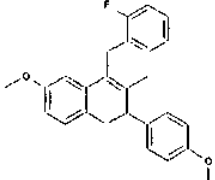
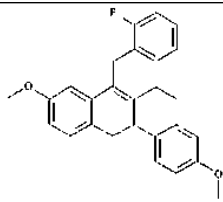
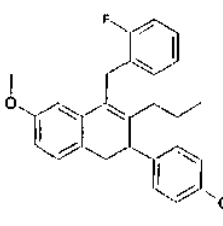
Procedimiento de preparación de 4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno (compuesto 7a)

Procedimiento General I (véase el Esquema 2)

- 5 El compuesto 5a (35,00 g, 82 mmol) se disolvió en THF (400 ml) para obtener una disolución transparente incolora. Esta disolución se desgasificó y después se añadieron cloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino) ferroceno paladio (II) diclorometano (3,30 g, 4,08 mmol) y cloruro de 2-fluorobencilcinc (327 ml, 163 mmol) para dar una disolución de color marrón. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 8:2) para dar el compuesto 7a en forma de un aceite de color amarillo (29,6 g, 93% de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃): véase la tabla.
- 10

Según el Procedimiento General I se sintetizaron los compuestos de la Tabla 1:

Tabla 1. Compuestos preparados según el Procedimiento General I

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
<u>7a</u>	4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		93%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (c, J = 17 Hz, 2H), 6,57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (AB, J1 = 113 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,93 - 7,17 (m, 4H)
<u>7b</u>	4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-etil-1,2-dihidronaftaleno		100% (±)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,82 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 3,29 (dd, J1 = 16 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,97 (AB, J = 16 Hz, J = 36 Hz, 2H), 6,83 (AB, J1 = 8 Hz, J2 = 84 Hz, 4H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H),
<u>7c</u>	4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-propil-1,2-dihidronaftaleno		62%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,90 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,83 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,28 (dd, J1 = 7 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (AB, J = 16 Hz, J2 = 41 Hz, 2H), 6,56 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,71 - 6,99 (AB, J1 = 109 Hz, J2 = 9 Hz, 4H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
7d	4-bencil-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		84%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,87 (s, 3H), 2,81 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,28 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,95 (AB, J = 17 Hz, J = 55 Hz, 2H), 6,66 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,86 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 114 Hz, 4H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 - 7,35 (m, 5H),
7e	4-bencil-3-etil-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1,2-dihidronaftaleno		100%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,05 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,83 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,58 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (AB, J = 16 Hz, J = 65 Hz, 2H), 6,55 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (AB, J1 = 8 Hz, J2 = 117 Hz, 4H), 7,18 - 7,38 (m, 4H),
7f	4-(3-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		93%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (AB, J = 17 Hz, J = 46 Hz, 2H), 6,57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (AB, J1 = 107 Hz, J2 = 9 Hz, 4H),
7g	4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		75%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,91 (AB, J = 16 Hz, J = 46 Hz, 2H), 6,57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (AB, J1 = 105 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,95 (dd, J1,2 = 9 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
7h	4-(2,5-difluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		52%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,83 (s, 3H), 2,83 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,29 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,47 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,93 (AB, J = 18 Hz, J = 40 Hz, 2H), 6,59 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 4 Hz), 6,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (AB, J1 = 107 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 1H),
7i	4-(2,6-difluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		89%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,96 (s, 3H), 2,71 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 14 Hz, 1H), 3,18 (dd, J1 = 16 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,43 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,03 (AB, J = 17 Hz, J = 28 Hz, 2H), 6,54 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,83 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 106 Hz, 4H), 6,99 (d, J = 3 Hz, 1H),
7j	2-((7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo		90%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,85 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,31 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,49 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (AB, J1 = 19 Hz, J2 = 37 Hz, 2H), 6,59 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 105 Hz, 4H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,68 (m, 4H),
7k	2-((7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-etil-3,4-dihidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo		31% ¹	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,87 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 15 Hz, 1H), 3,30 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,60 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,20 (AB, J = 18 Hz, J = 38 Hz, 2H), 6,57 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,87 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 109 Hz, 4H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,20 - 7,68 (m, 4H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
7l	4-(2-clorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		20%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,81 (s, 3H), 2,85 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 3,31 (dd, J1 = 16 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,48 (dd, J1 = 4 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (AB, J1 = 18 Hz, J2 = 37 Hz, 2H), 6,58 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,89 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 113 Hz, 4H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H),
7m	3-etil-6-metoxi-4-(4-metoxibencil)-2-(4-metoxifenil)-1,2-dihidronaftaleno		99%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,82 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 14 Hz, 1H), 3,26 (dd, J1 = 14 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J1 = 2 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (AB, J = 17 Hz, J = 65 Hz, 2H), 6,54 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 116 Hz, 4H), 7,09 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 162 Hz, 4H),
7n (S)	6-(4-hidroxifenil)-8-(2-metoxibencil)-7-metil-5,6-dihidronaftalen-2-ol		56%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,78 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,85 (AB, J1 = 17 Hz, J2 = 38 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,30 - 7,19 (m, 11H),
7o	3-etil-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-1,2-dihidronaftaleno		87%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,88 (t, 3H), 1,89 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,98 (AB, J = 16 Hz, J = 46 Hz, 2H),
7p	2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		87%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,82 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,91 (AB, J = 16 Hz, J = 46 Hz, 2H), 6,57 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (AB, J1 = 105 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,95 (dd, J1,2 = 9 Hz, 2H), 7,19 (m, 2H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
7g	3-etil-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-1,2-dihidronaftaleno		69%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,04 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,83 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,97 (AB, J = 17 Hz, J = 44 Hz, 2H), 6,57 (dd, J ₁ = 14 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3 Hz, 1H),
7r	4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		41%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,84 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,83 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,44 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,95 (AB, J = 16 Hz, J = 36 Hz, 2H), 6,57 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3 Hz, 1H),
7s	5-fluoro-4-(2-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		77%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,89 (s, 3H), 2,77 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,45 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (c, J = 17 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,88 (AB, J ₁ = 104 Hz, J ₂ = 9 Hz, 4H), 6,77 - 7,20 (m, 5H)
7v	3-etil-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-(2-metilbencil)-1,2-dihidronaftaleno		100%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,03 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,86 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,31 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,59 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (AB, J = 17 Hz, J = 44 Hz, 2H), 6,87 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 124 Hz, 4H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 1H),
7w	3-etil-4-(4-fluorobencil)-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1,2-dihidronaftaleno		105% (±)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,57 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,93 (AB, J = 17 Hz, J = 57 Hz, 2H), 6,56 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,83 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 110 Hz, 4H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
7v	4-(2,6-difluorobencil)-5-fluoro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2-dihidronaftaleno		96%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,89 (s, 3H), 2,66 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,16 (dd, J1 = 15 Hz, J2 = 8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,03 (c, J = 18 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,84 (AB, J1 = 91 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,78 - 7,19 (m, 5H)

Notas: (§) partiendo del compuesto 20; (‡) rendimiento en bruto; compuesto usado como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo 11

Procedimiento de preparación de 1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (compuesto **8a**)

5 Procedimiento General J (véase el Esquema 2)

Se suspendió paladio (10% sobre carbono activado 4,85 g, 4,09 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y se dejó pasar gas H₂ a través de la suspensión durante 30 min. Se disolvió el compuesto **7a** (15,90 g, 40,9 mmol) y 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (20,98 g, 110 mmol) en 100 ml de acetato de etilo y se añadió en 6 porciones durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h con un burbujeado continuo de H₂. Se dejó pasar nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró sobre decalita. El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro. La RMN mostró un 72% de producto todo cis, un 21% de productos trans y un 7% del producto naftaleno. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 9/1) para dar el compuesto **8a** en forma de un aceite incoloro (15,04 g, 52%). RMN-¹H (CDCl₃): véase la Tabla 2.

15 Según el Procedimiento General J se sintetizaron los compuestos de la Tabla 2:

Tabla 2. Compuestos preparados según el Procedimiento General J

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
8a	1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		52%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,87 (m, 1H), 3,29 (dd, J1" = 15 Hz, J2" = 7 Hz, 1H), 3,60 (dd, J1 = 5 Hz, J2 = 7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,73 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 2 Hz, 1H), 6,86 (AB, J1 = 84 Hz, J2 = 18 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 1H)
8c	1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		68%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,65 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,75 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 7,01 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 116 Hz, 4H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
8d	1-(bencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		100%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,63 (d, J = 6 Hz, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)
8e	1-(bencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		60%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,58 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,33 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,81 (dd, J1 = 8 Hz, J2 = 14 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
8f	1-(3-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		54%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,62 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,71 (dd, J1 = 11 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 2,89 (d, J1 = 14 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,77 (dd, J1 = 13 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 7,00 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 116 Hz, 4H)
8g	1-(4-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		55%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,62 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,67 (dd, J1 = 11 Hz, J2 = 16 Hz, 1H), 2,89 (dd, J1 = 14 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 6,57 (dd, J1 = 13 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 2H)
8h	1-(2,5-difluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		100%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,65 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,76 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 14 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,60 - 7,35 (m, 10H)
8i	1-(2,6-difluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		81%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,68 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,75 - 7,20 (m, 10H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
8i	2-((2-metil-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo		21%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,71 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,01 (dd, J ₁ = 12 Hz, J ₂ = 16 Hz, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,78 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,01 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 120 Hz, 4H), 7,31 - 7,70 (m, 4H)
8k	2-((2-etil-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo		4%	(±)
8l	1-(2-clorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		100%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,71 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H)
8m	7-metoxi-1-(4-metoxibencil)-3-(4-metoxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		73%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,55 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 2,03 (m, 1H)
8n	6-(4-hidroxifenil)-8-(2-metoxibencil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		9%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,71 (dd, J ₁ = 10 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,68 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,92 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 128 Hz, 4H), 7,00 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H)
8o	2-etil-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		60%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,64 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,50 - 7,30 (m, 10H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
8p	3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		49%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,64 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,00 (m, 1H), 6,50 - 7,36 (m, 10H)
8g	2-etil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		65%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,60 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,60 - 7,25 (m, 10H),
8r	1-(2-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		55%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,68 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 3,80 (m, 6H),
8s	8-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilnaftaleno		94%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,55 (dd, J1 = J2 = 13 Hz, 1H), 2,75 - 3,88 (m, 11H), 6,73 - 7,35 (m, 10H)
8v	2-etil-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1-(2-metilbencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		11%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,71 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,81 (ddd, J1 = 8 Hz, J2 = 14 Hz, J3 = 77 Hz, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,41 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 9 Hz, 1H), 7,03 (AB, J1 = 8 Hz, J2 = 152 Hz, 4H), 7,10 - 7,17 (m, 5H),
8w	2-etil-1-(4-fluorobencil)-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno		57%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,57 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 6,64 (m, 11H),

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	RMN- ¹ H
8y	1-(2,6-difluorobencil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxi-3-(4-metoxifenil)-2-metilnaftaleno		82%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,73 (dd, J1 = J2 = 11 Hz, 1H), 2,79 - 3,18 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,75 - 7,23 (m, 10H)
10b (§)	Acetato de 4-(-6-acetoxi-3-etil-4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)fenilo		24%	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,48 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,83 (dd, J1 = 14 Hz, J2 = 9 Hz, 1H), 3,09 - 3,39 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 6,86 - 7,27 (m, 11H)

Notas: (§) preparado partiendo del compuesto 24; (§) rendimiento en bruto; compuesto usado como tal en la siguiente etapa.

Ejemplo 12

Procedimiento de preparación de 8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (compuesto 9a)

5 Procedimiento General K (véase el Esquema 2)

El compuesto 8a (11,40 g, 29,20 mmol) se disolvió en diclorometano (250 ml) para obtener una disolución transparente incolora. Esta disolución se enfrió a 0°C y después se añadió tribromuro de boro (25,3 ml, 263 mmol) cuidadosamente para dar una disolución de color marrón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (250 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (250 ml) y agua (250 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 95:5) para dar el compuesto 9a en forma de un aceite de color amarillo (7,80 g, 73% de rendimiento). RMN-¹H (CDCl₃): véase la Tabla 3.

Según el Procedimiento General K (salvo que se indique de otro modo) se sintetizaron los compuestos en la Tabla 3:

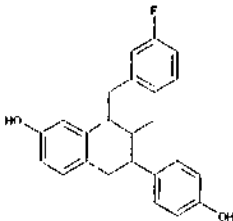
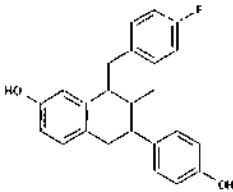
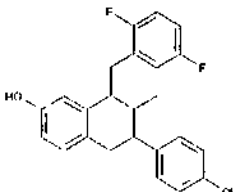
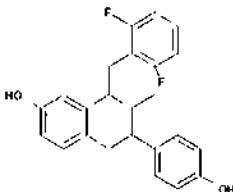
15 Tabla 3. Compuestos sintetizados según el Procedimiento General K.

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9a	8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		73%	100	9,74 (⊗ a)	RMN- ¹ H: δ 0,63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,74 (dd, J1 = 14 Hz, J2 = 10 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 5,06 (s, OH), 5,07 (s, OH), 6,68 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 3 Hz, 1H), 6,93 (AB, J1 = 126 Hz, J2 = 9 Hz, 4H), 6,96 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (t, 1H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9b	8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol			99,6	15,38	RMN- ¹ H (DMSO): δ (♣ a) 0,32 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,14 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 2,75 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 16 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,10 - 3,27 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 6,57 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 6,63 - 7,33 (9H), 7,39 (m, 1H)
9c	8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-propil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		31%	98,6	6,01	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ (\$ a) 0,62 (t, J = 6 Hz, 3H), 0,76 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,81 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 6,64 (d, J = 3, 1H), 6,68 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,91 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 141 Hz, 4H)
9d	8-bencil-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		(§)	99,1	14,54	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ (J e) 0,62 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,68 (dd, J ₁ = 11 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 6,68 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,91 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 129 Hz, 4H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 - 7,3 5 (m, 5H)
9e	8-bencil-7-etil-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		18%	97,3	17,70	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ (J d) 0,53 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,29 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,78 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,92 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 149 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 5H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento (%)	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9f	8-(3-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		94%	85 (*)		RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,61 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,67 (dd, J ₁ = 11 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 6,69 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,93 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 122 Hz, 4H)
9g	8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		100%	95 (*)		RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,60 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,68 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,91 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 120 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 3 Hz, 1H)
9h	8-(2,5-difluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		96%	95,9	8,34 (J b)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,64 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,72 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,69 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,91 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 122 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 3 Hz, 1H)
9i	8-(2,6-difluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		40%	95,1	10,00 (J a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,67 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,92 (dd, J ₁ = 11 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,40 (dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 6,69 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J ₁ = J ₂ = 8 Hz, 2H), 6,93 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 130 Hz, 4H), 6,99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H)

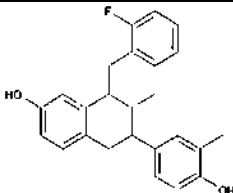
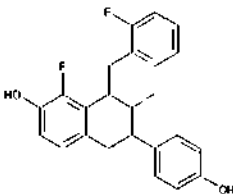
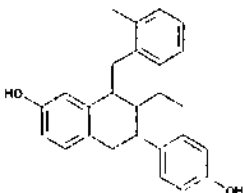
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9i	2-((7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil) benzonitrilo		90%	99,2	13,94 (♠ a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,70 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 6,70 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 6,92 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 126 Hz, 4H), 6,96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J ₁ = J ₂ = 7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J ₁ = J ₂ = 7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7 Hz, 1H)
9k	2-((2-etil-7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il) metil) benzonitrilo		35%	99,8	9,24 (♠ a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,64 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,99 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,23 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 6,36 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,94 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 168 Hz, 4H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 4H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J ₁ = J ₂ = 8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J ₁ = J ₂ = 8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H)
9l	8-(2-clorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		(§)	99,1	15,29 (♠ e)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 6,68 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,95 (AB, J ₁ = 131 Hz, J ₂ = 8 Hz, 4H), 6,99 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 2H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento (%)	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9m	7-etil-8-(4-hidroxibencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		9%	97,2	11,90 (# a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,53 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,35 (m, 1H)
9o	7-etil-6-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		16%	98,2	5,30 (\$ a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,50 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,50 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 11 Hz, 1H), 6,56 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,3 (dt, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 6 Hz)
9p	6-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(2-fluorobencil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		35%	96	4,52 (\$ a)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,62 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,50 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 11 Hz, 1H), 6,56 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,3 (dt, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 6 Hz, 2H)
9q	7-etil-6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		7%	96,1	12,30 (♣ c)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,54 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,82 (dd, J ₁ = 8 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 4,47 (s, OH), 4,94 (s, OH), 6,61 (d, J = 3, 1H), 6,68 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 3 Hz, 1H), 6,87 (m, 8H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9r	8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxi-3-metilfenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		8%	100%	10,50 (J c)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,62 (d, J = 8 Hz, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,76 (dd, J ₁ = 14 Hz, J ₂ = 11 Hz, 1H), 2,84 (dd, J ₁ = 14 Hz, J ₂ = 5 Hz, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,58 (s, OH), 4,64 (s, OH), 6,68 (dd, J ₁ = 3 Hz, j ₂ = 9 Hz, 1H), 6,7 (d, J ₁ = 9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J ₁ 11 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 6,96 (d, J ₁ = 2 Hz, 2H), 7,7 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,3 (dt, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H)
9s	1-fluoro-8-(2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-hidroxifenil)-7-metilnaftalen-2-ol		12%	99,3	14,79 (♣ b)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,63 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,38 - 3,52 (m, 7H), 6,91 (AB, J ₁ = 116 Hz, J ₂ = 9 Hz, 4H), 6,87 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,02 - 7,33 (m, 5H)
9v	7-etil-6-(4-hidroxifenil)-8-(2-metilbencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		50%	99,7	10,79 (J a)	RMN- ¹ H (DMSO): δ 0,38 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,19 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,69 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 16 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 6,55 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,85 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 151 Hz, 4H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 4H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
9w	7-etil-8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		5%	99,4	4,64 (♂ a)	RMN- ¹ H (DMSO): δ 0,31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,13 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 2,69 (dd, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,27 (dd, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 14 Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 6,57 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,82 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 141 Hz, 4H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J ₁ = J ₂ = 8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J ₁ = 5 Hz, J ₂ = 8 Hz, 2H)
9y	8-(2,6-difluorobencil)-1-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-naftalen-2-ol		5%	98,2	14,89 (♂ b)	RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 0,64 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,87 (m, 1H), 2,82 (d, J = 11 Hz, 1H), 2,89 (dd, J ₁ = 16, J ₂ = 11 Hz, 1H), 3,04 - 3,56 (m, 4H), 6,91 (AB, J ₁ = 118 Hz, J ₂ = 9 Hz, 4H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,84 - 7,21 (m, 4H)
23	7-etil-8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6-dihidronaftalen-2-ol		99% (♂)			RMN- ¹ H (CDCl ₃): δ 1,03 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,83 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 15 Hz, 1H), 3,27 (dd, J ₁ = 15 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,56 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8 Hz, 1H), 3,83 (AB, J = 17 Hz, J = 44 Hz, 2H), 6,51 (dd, J ₁ = 3 Hz, J ₂ = 9 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,78 (AB, J ₁ = 9 Hz, J ₂ = 130 Hz, 4H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 1H)

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Rendimiento	Pureza (%)	R _f (min)	RMN- ¹ H
-----------	--------	------------	-------------	------------	----------------------	---------------------

Notas: (§) rendimiento no determinado; (§) rendimiento en bruto; compuesto usado como tal en la siguiente etapa; (J) HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min (a) gradiente del 30 al 90%; (b) gradiente del 30 al 100%; (c) gradiente del 20 al 100%; (d) gradiente del 0 al 90%;

(e) gradiente del 0 al 75% (♣) HPLC en una columna de 5p C18 luna, 5 min de isocrático seguido de gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min (a) gradiente del 20 al 100%; (b) gradiente del 30 al 90%; (c) gradiente del 40 al 100%; (§) HPLC en una columna de 5p C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 30 min (a) gradiente del 60% al 90%; (#) HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 30 min (a)

gradiente del 40 al 65%; (⊙) HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, 15 min de isocrático (50% de acetonitrilo) seguido de gradiente de acetonitrilo en agua durante 10 min (a) gradiente del 50 al 90%;

(*) Pureza basada en RMN

Ejemplo 13

Procedimiento de separación de los enantiómeros de los compuestos 9 para dar los enantiómeros individuales enantiómeros 11 y 12.

Procedimiento General L (véase el Esquema 5)

- 5 Los enantiómeros del compuesto 9j se separaron en una columna de HPLC quiral (Chiralpak AS 5 μ ; 22% de isopropanol en heptano). La separación de 90 mg del racemato 9j proporcionó los enantiómeros individuales 11j (18 mg, pureza química del 95,1%) y 12j (26 mg, pureza química del 97,9%). El exceso enantiomérico (e.e.) de los enantiómeros se determinó en una columna de HPLC quiral analítica (Chiralpak AS 5 μ ; 22% de isopropanol en heptano): compuesto 11j: tiempo de retención 33,67 min; e.e. 97,8%; compuesto 12j: tiempo de retención 19,67 min; e.e. 100%.

Ejemplo 14

Procedimiento de separación de los enantiómeros de los compuestos 9 mediante conversión en los análogos de bisacetilo 10.

Procedimiento General M (véase el Esquema 5)

- 15 El compuesto 9a (5,3 g, 14,62 mmol) se disolvió en piridina (59 ml) para dar una disolución incolora. Se añadió anhídrido acético (41 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 4 N (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El intermedio se cristalizó en etanol (25 ml, calentado a 80°C y enfriado lentamente con agitación) para dar el compuesto 10a como cristales de color blanco (4,68 g, 72%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,87 (m, 1 H), 2,28 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,76 (dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 14 Hz, 1H), 2,94 (dd, J₁ = 3 Hz, J₂ = 14 Hz, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,51 (dd, J₁ = 5 Hz, J₂ = 14 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 6,91 - 7,31 (m, 11H).

- 20 Los enantiómeros del racemato 10a (4,6 g) se separaron en una columna de HPLC quiral (Chiralpak OD 5 μ ; 5% de isopropanol en heptano) para proporcionar los enantiómeros individuales 21a (1,95 g; pureza química del 98%) y 22a (2,04 g; pureza química del 95%). El exceso enantiomérico (e.e.) de los enantiómeros separados se determinó en una columna de HPLC quiral analítica (Chiralpak OD 5 μ ; 4% de isopropanol/heptano): compuesto 21a: tiempo de retención 11,80 min; e.e. 100%; compuesto 22a: tiempo de retención 22,59 min; e.e. 97,9%.

- 25 El compuesto 21a (1,95 g) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,10 g, 26,2 mmol) disuelto en agua (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (100 ml) y el intermedio se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (fase inversa de acetonitrilo/agua 40-60) y se liofilizó para dar el compuesto 11a en forma de un sólido de color blanco (1,22 g, 3,36 mmol, 100% de ee). La estereoquímica absoluta del compuesto 11a se determinó mediante espectroscopia por dicroísmo circular de vibración (VCD) como (6S, 7S, 8S).

Ejemplo 15

- 35 Acetato de 4-(6-acetoxi-3-etil-4-(2-fluorobencil)-1,2-dihidronaftalen-2-il) fenilo (compuesto 24)

Preparado según el Procedimiento General M, partiendo del compuesto 23: rendimiento del 62%. RMN-¹H (CDCl₃): δ 1,03 (t, J = 9 Hz, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,93 (dd, J₁ = 3 Hz, J₂ = 17 Hz, 1H),

3,34 (dd, J1 = 9 Hz, J2 = 17 Hz, 1H), 3,66 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 9 Hz, 1H), 3,93 (AB, J1 = 17 Hz, J2 = 42, 2H), 6,77 (dd, J1 = 3 Hz, J2 = 9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,98 (AB, J1 = 9 Hz, J2 = 82, 4H).

Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon según el Procedimiento General M (a menos que se indique de otro modo):

5

Tabla 4. Compuestos preparados según se describe en el Procedimiento General M.

Compuesto (racemato)	Nombre	Estructura	HPLC quiral tiempo de retención del enantiómero	e.e. (%)	HPLC quiral tiempo de retención del enantiómero	e.e. (%)
			21		22	
10a	Acetato de 4-(6-acetoxi-4-(2-fluorobencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) fenilo		21a: 11,80 (§)	100	22a: 22,59 (§)	97,9
10b (♣)	Acetato de 4-(6-acetoxi-4-(2-fluorobencil)-3-etil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) fenilo		21b: 13,36 (#)	100	22b: 19,92 (#)	93,7
10i	Acetato de 4-(6-acetoxi-4-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) fenilo		21i: 10,85 (#)	100	22i: 16,94 (#)	100

Notas:

(§) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak OD 5 μ de 4,6 x 250 mm (4% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)

(#) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak OD 5 μ de 4,6 x 250 mm (3% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)

(♣) Se preparó a partir de del compuesto **24** según el Procedimiento General J, seguido de una separación mediante HPLC quiral de los enantiómeros según el procedimiento H.

Según el Procedimiento General L o M se prepararon los siguientes compuestos **11** y **12**:

Tabla 5. Compuestos **11** preparados según se describe en el Procedimiento General L o M.

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
11a	(6S,7S,8S)-8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,7 (@)	16,25 (£)	100
11b	(6S,7S,8S)-7-etil-8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,6 (\$)	12,29 (♣)	97,0

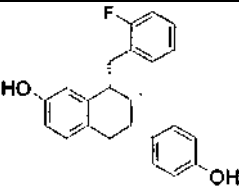
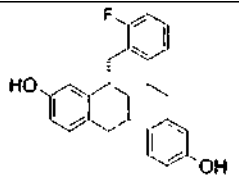
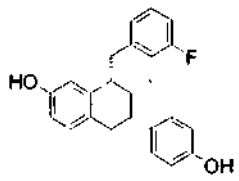
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
11f	(6S,7S,8S)-8-(3-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	97,2	16,31 (‡)	95,6
11g	(6S,7S,8S)-8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,8	28,93 (‡)	98,4
11i	(6S,7S,8S)-8-(2,6-difluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,3 (*)	10,85 (‡)	100
11j	2-(((1S,2S,3S)-7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo (*)		L	97,9	19,67 (§)	100
11q	(6S,7S,8S)-7-etil-6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		L	96,1	13,91 (‡)	97,7
11w	(6S,7S,8S)-7-etil-8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		L	99,4 (*)	12,77 (#)	100

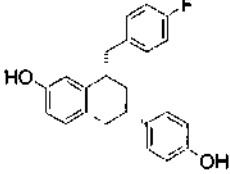
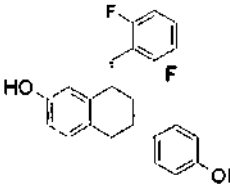
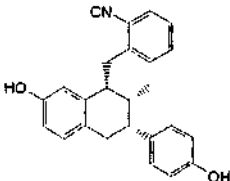
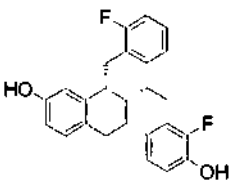
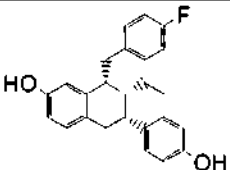
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
Notas:						
§) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (20% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
£) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (16% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
‡) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (15% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
♣) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (12% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
#) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AD 5 μ de 4,6 x 250 mm (11% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
J) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AD 5 μ de 4,6 x 250 mm (9% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)						
⊙: pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 20 al 100%;						
*) pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 30 al 90%						
\$): pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, 5 min de isocrático seguido de gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 20 al 100%						
@) pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 10 al 90%						

Tabla 6. Compuestos 12 preparados según se describe en el Procedimiento General L o M.

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
<u>12a</u>	(6R,7R,8R)-8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,8 (@)	12,2 (£)	100
<u>12b</u>	(6R,7R,8R)-7-etil-8-(2-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,6 (*)	10,38 (♣)	100
<u>12f</u>	(6R,7R,8R)-8-(3-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	99,9	28,15 (‡)	99,2

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
12g	(6R,7R,8R)-8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	98,4	46,99 (‡)	88,8
12i	(6R,7R,8R)-8-(2,6-difluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		M	98,3 (\$)	9,43 (J)	100
12i	2-(((1R,2R,3R)-7-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil) benzonitrilo (*)		L	95,1	33,67 (\$)	98,9
12g	(6R,7R,8R)-7-etil-6-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-(2-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		L	95,7	24,91 (‡)	97,6
12w	(6R,7R,8R)-7-etil-8-(4-fluorobencil)-6-(4-hidroxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol		L	93,9 (\$)	15,84 (#)	100

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Procedimiento General	Pureza (%)	HPLC quiral tiempo de retención	e.e. (%)
-----------	--------	------------	-----------------------	------------	---------------------------------	----------

Notas:

§) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (20% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)£) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (16% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)‡) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (15% de isopropanol/heptano, flujo de 1 ml/min)♣) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AS 5 μ de 4,6 x 250 mm (12% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)#) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AD 5 μ de 4,6 x 250 mm (11% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)J) HPLC tiempo de retención en una columna Chiralpak AD 5 μ de 4,6 x 250 mm (9% de etanol/heptano, flujo de 1 ml/min)@): pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 10 al 90%⊙): pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 20 al 100%\$): pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 30 al 90%*): pureza basada en una HPLC en una columna de 5 μ C18 luna, 5 min de isocrático seguido de gradiente de acetonitrilo en agua durante 12 min gradiente del 20 al 100%**Ejemplo 16**

5 Se ensayaron los compuestos 9, 10, 11 y 12 para comprobar su afinidad por el receptor de estrógenos, tanto como agonistas como antagonistas.

Se usó la determinación de la unión competitiva a un receptor de estrógenos humano citoplasmático α ó β de células CHO recombinantes para estimar la afinidad (relativa) de un compuesto de prueba por los receptores de estrógenos presentes en el citosol de células de ovario de hámster chino recombinantes (CHO), transfectadas de forma estable con el receptor de estrógenos humano α (hER α) o β (hER β), en comparación con estradiol (E2).

10 La actividad estrogénica y antiestrogénica de los compuestos se determinó en un bioensayo *in vitro* con células de ovario de hámster chino recombinantes (CHO) transfectadas de forma estable con el receptor de estrógenos humano α (hER α) o β (hER β), el promotor de oxitocina de rata (RO) y el gen indicador de la luciferasa (LUC). La actividad estrogénica de un compuesto de prueba para estimular la transactivación de la enzima luciferasa mediada por el receptor de estrógenos hER α o hER β se expresa en nM. El ensayo se realizó según se describe en De Gooyer y col., Steroids 68 (2003), 21 - 30.

15

Tabla 7. Datos de transactivación de ER β y ER α

Compuesto	CE50 del agonista de ER β (nM)	Relación ER β /ER α	Relación eudísmica del ER β	Relación eudísmica del ER α
<u>8n</u>	2,5	> 40		
<u>9a</u>	0,45	193		
<u>9b</u>	0,35	77		
<u>9c</u>	0,40	33		
<u>9d</u>	0,68	51		
<u>9e</u>	0,42	18		
<u>9f</u>	3,0	> 33		

(continuación)

Compuesto	CE50 del agonista de ER β (nM)	Relación ER β /ER α	Relación eudística del ER β	Relación eudística del ER α
<u>9g</u>	2,3	> 43		
<u>9h</u>	0,60	> 167		
<u>9i</u>	0,98	> 102		
<u>9j</u>	0,56	605		
<u>9k</u>	0,49	> 204		
<u>9l</u>	0,33	339		
<u>9m</u>	31	2		
<u>9o</u>	0,17	42		
<u>9p</u>	0,30	> 333		
<u>9q</u>	1,5	> 67		
<u>9r</u>	1,2	> 83		
<u>9s</u>	4,7	> 21		
<u>9v</u>	1,6	> 63		
<u>9w</u>	0,91	12		
<u>9y</u>	12	> 8		
<u>10i</u>	1,3	> 77		
<u>11a</u>	0,38	189	> 263	> 1,4
<u>11b</u>	0,15	167	93	0,9
<u>11f</u>	1,2	21	13	> 4
<u>11g</u>	1,4	19	9	> 4
<u>11i</u>	0,47	> 213	> 212	NS
<u>11j</u>	0,14	> 714	143	NS
<u>11q</u>	0,59	> 169	7	< 0,3
<u>11w</u>	0,36	61	42	0,4
<u>11x</u>	1,3	19	> 77	> 4
NS = no significativo				

Ejemplo 17

5 Los compuestos seleccionados se ensayaron en un ensayo de apoptosis de próstata a corto plazo y en un modelo de proliferación en ratas castradas.

10 Se castraron ratas macho maduras intactas Wistar (350 - 400 g) y se dejaron recuperar durante 1 semana. 7 días después de la castración las ratas recibieron una única inyección subcutánea de buclicato de testosterona (TB), un éster de testosterona de efecto prolongado, en aceite de cacahuete (20 mg/kg) con un volumen de 1 ml/kg y subsiguientemente se trataron una vez al día por vía oral durante 3 días con la sustancia de prueba a unas dosis de entre 0 y 1.000 mg/kg, disuelta en gelatina/manitol y dosificada con un volumen de 1 ml/kg.

Al final del experimento las ratas se sacrificaron, se extrajeron las próstatas, se pesaron y se procesaron para su análisis histológico.

La apoptosis del epitelio acinar de la próstata ventral se determinó con una tinción TUNEL (marcado no planificado del extremo libre terminal). Las células apoptóticas muestran una fragmentación del ADN nuclear, y el ensayo

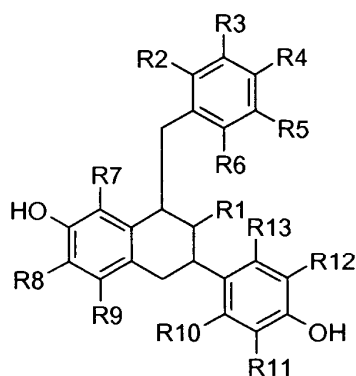
TUNEL marca los extremos fragmentados del ADN mediante la incorporación de dUTP biotinilado en los extremos 3'-OH del ADN usando la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT). Las células teñidas positivamente se cuentan por acinus (unidad glandular) en la próstata ventral. La proliferación del epitelio acinar de la próstata ventral se determinó mediante una tinción inmunohistoquímica con un anticuerpo dirigido contra Ki67 (clon Mib5). Las células teñidas positivamente se cuentan por acinus (unidad glandular) en la próstata ventral. Se determinó la significación estadística en comparación con el TB mediante un ANOVA unifactorial.

Para el compuesto 11a se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,01$) en la apoptosis de las células epiteliales en este ensayo, con una dosis activa mínima (MAD) de 3 mg/kg. A esta dosis se observó una disminución en la proliferación de células epiteliales en comparación con las ratas tratadas sólo con TB.

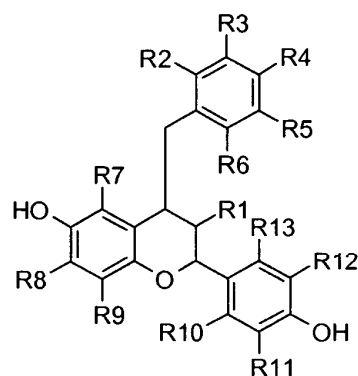
Ejemplo 18

Se ensayó la estabilidad metabólica de varios de los compuestos 9, 11 y 12 en hepatocitos humanos. La estabilidad hepática se comparó con los correspondientes compuestos de cromano 25, 26 ó 27 (véanse las estructuras, a continuación).

Los compuestos de prueba se diluyeron en medio de incubación a 3 μ M. Entonces se pipetearon 40 μ l de los compuestos de prueba 3 μ M en una placa de microtitulación de 96 pocillos (de fondo plano). Se descongelaron los hepatocitos (almacenados a -140°C) en un baño de agua a 37°C . Las células se resuspendieron en medio de descongelación precalentado y se centrifugaron durante 5 minutos a 50 g a temperatura ambiente. El sobrenadante se desechó y el sedimento celular remanente se resuspendió en medio de incubación calentado y se diluyó a 7,5 E5 células/ml. Entonces se añadieron 80 μ l de la suspensión celular a cada pocillo de la placa de microtitulación de 96 pocillos que contenían los compuestos de prueba. La mezcla resultante se incubó a 37°C y se tomaron muestras en los $t = 0, 5, 30, 60$ y 120 min. Las muestras se analizaron mediante CL-EM/EM para determinar el contenido de compuesto de prueba no modificado. Basándose en la tasa de reducción del contenido de compuesto de prueba con el tiempo, se calculó la semivida ($T_{1/2}$). La estabilidad hepática se resume en la Tabla 8.



9 (racemato)
11 (eutómero)
12 (distómero)



25 (racemato)
26 (eutómero)
27 (distómero)

Tabla 8. Estabilidad metabólica en hepatocitos humanos

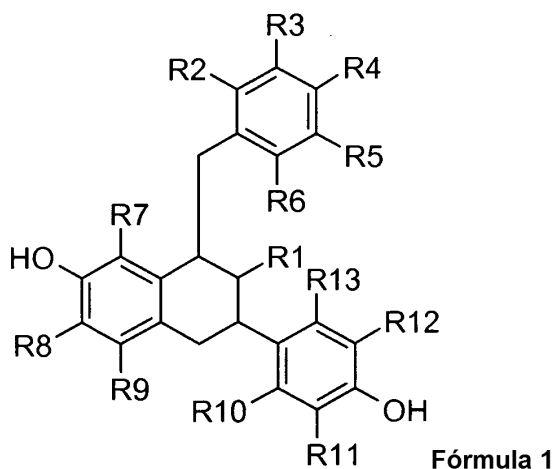
Tetrahidronaftalen-2-ol	$T_{1/2}$ del hepatocito humano (min)	Cromano (t)	$T_{1/2}$ del hepatocito humano (min)
<u>9b</u>	70,0	<u>25b</u>	44,8
<u>9j</u>	37,4	<u>25j</u>	40,4
<u>9o</u>	73,2	<u>25o</u> ^o	71,5
<u>9p</u>	> 120	<u>25p</u>	48,5
<u>9r</u>	57,9	<u>25r</u>	24,0
<u>9s</u>	96,5	<u>25s</u>	56,9
<u>9v</u>	69,8	<u>25v</u>	53,6
<u>9y</u>	109,6	<u>25y</u>	58,7
<u>11a</u>	40,5	<u>26</u> ^a	35,3

(continuación)

<u>Tetrahidronaftalen-2-ol</u>	T1/2 del hepatocito humano (min)	Cromano (t)	T1/2 del hepatocito humano (min)
<u>11b</u>	40,7	<u>26b</u>	35,6
<u>11j</u>	29,4	<u>26j</u>	26,2
<u>11g</u>	82,2	<u>26g</u>	45,5
<u>12a</u>	66,9	<u>27a</u>	33,4
<u>12i</u>	67,1	<u>27i</u>	45,2
<u>11j</u>	33,7	<u>27j</u>	24,1
<u>12g</u>	> 120	<u>27g</u>	47,4
Nota: (‡) la extensión de una letra en los códigos de los cromanos <u>25</u> , <u>26</u> y <u>27</u> indica el patrón de sustitución de los compuestos. El patrón de sustitución de R1-R13 de un compuesto <u>25</u> , <u>26</u> ó <u>27</u> es idéntico al patrón de sustitución del correspondiente tetrahidronaftalen-2-ol <u>9</u> , <u>11</u> ó <u>12</u> con la misma extensión de una letra.			

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la Fórmula 1

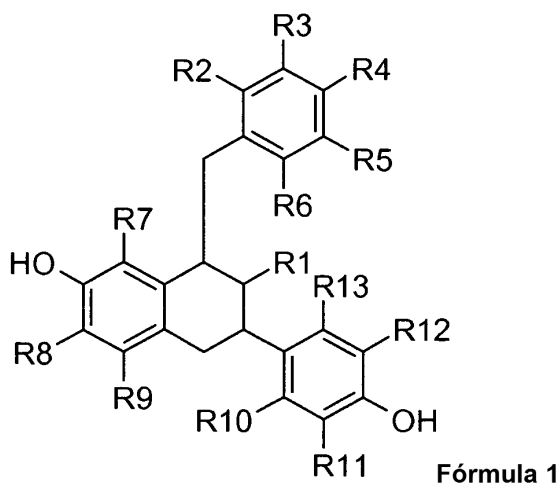


en la que

- 5 R1 es alquilo (C1 - C4), alqueno (C2 - C4) o alquino (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación cis en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;
 R2 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alquilo (C1 - C2);
 10 o un profármaco en el que el grupo hidroxilo del sustituyente fenilo en la posición 6 y/o en la posición 2 del esqueleto de Fórmula 1 está sustituido con un grupo alquilo (C1 - C8), acilo (C1 - C18), glucosilo o glucuronilo o un derivado marcado isotópicamente de los mismos.

2. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R1 es alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

- 15 3. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1 según la reivindicación 1

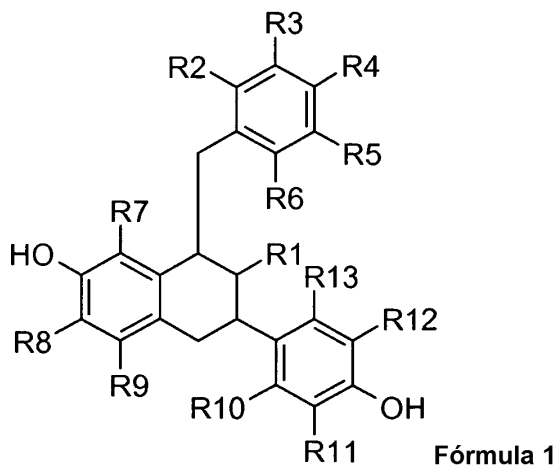


en la que

- 20 R1 es alquilo (C1 - C4), alqueno (C2 - C4) o alquino (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación cis en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;
 R2 - R6 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2), con un máximo de dos grupos OH;
 R7 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2).
 25 o un profármaco de los mismos en el que el grupo hidroxilo del sustituyente fenilo en la posición 6 y/o en la posición

2 del esqueleto de Fórmula 1 está sustituido con un grupo alquilo (C1 - C8), acilo (C1 - C18), glucosilo o glucuronilo.

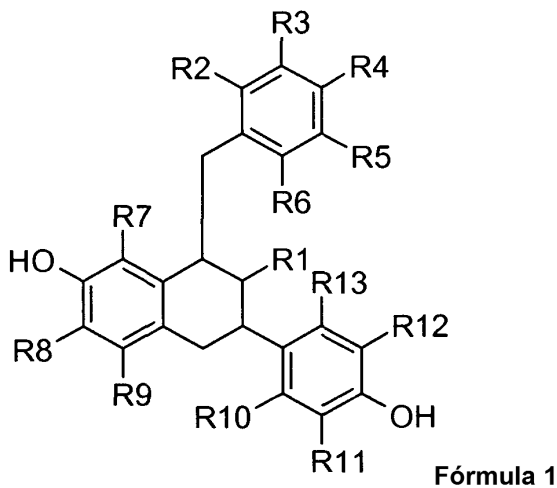
4. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1 según la reivindicación 1



en la que

- 5 R1 es alquilo (C1 - C4), alqueno (C2 - C4) o alquino (C2 - C4), independiente y opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, teniendo R1 una orientación cis en relación tanto con el grupo fenilo exocíclico en la posición 6 como con el grupo bencilo en la posición 8 del esqueleto;
R2 - R13 son independientemente H, halógeno, CN, OH, alquilo (C1 - C4), opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos o alcoxi (C1 - C2), con un máximo de cinco grupos R2 - R13 distintos a H.

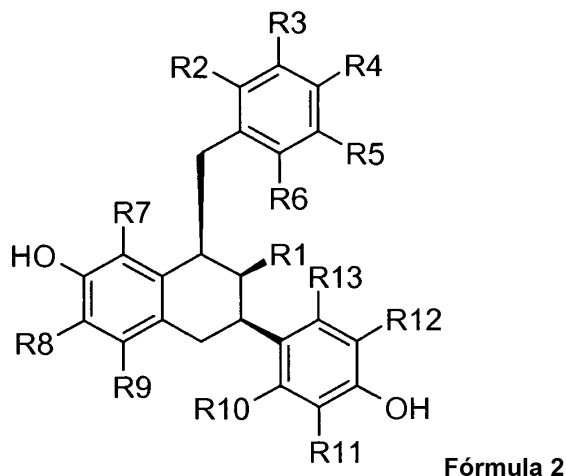
10 5. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 1 según la reivindicación 1



en la que

- 15 R1 es metilo, etilo o propilo;
R2 es H, cloro, flúor, CN, metoxi o metilo;
R3 - R7 y R10 son H o flúor;
R8, R9, R11 y R13 son H;
R12 es H, flúor o metilo.

6. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol de Fórmula 2 según la reivindicación 1



en la que

R1 es metilo, etilo o propilo;

5 R2 es H, cloro, flúor, CN, metoxi o metilo;

R3-R7 y R10 son H o flúor;

R8, R9, R11 y R13 son H;

R12 es H, flúor o metilo.

10 7. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en compuestos según la Fórmula 2, en la que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H; R1 es metilo, R2 y R6 son flúor, y R3 - R5 y R7 - R13 son H; R1 es metilo, R2 es CN, y R3 - R13 son H; R1 es etilo, R2 y R12 son flúor, y R3 - R11 y R13 son H; y R1 es etilo, R4 es flúor, y R2 - R3 y R5 - R13 son H.

8. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según la reivindicación 7 en el que R1 es metilo, R2 es flúor, y R3 - R13 son H.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.

20 11. Uso de un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, sofocos, ansiedad, depresión, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, endometriosis y cáncer de colon.

12. Uso según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, endometriosis y cáncer de colon.

25 13. Uso según la reivindicación 11 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata.

30 14. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, sofocos, ansiedad, depresión, cáncer de mama, carcinoma tiroideo medular, cáncer de ovario, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, endometriosis y cáncer de colon.

15. Un derivado de tetrahidronaftalen-2-ol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la prevención o el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata.